

**KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSELWIRKUNGEN
DES BETA-REZEPTORENBLOCKERS PROPRANOLOL
BEI DER HYPERTHYREOSE**

Thomas Rüdiger Zilker

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER II.MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Eberhard Buchhorn

KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSELWIRKUNGEN
DES BETA-REZEPTORENBLOCKERS PROPRANOLOL
BEI DER HYPERTHYREOSE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Rüdiger Zilker
aus
Fenken bei Ravensburg
1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: ..Prof.K. Schwarz.....

Mitberichterstatter: ..Prof.E. Buchborn.....

Dekan:Prof.W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung:5.6.1973.....

MEINEN LIEBEN ELTERN

MEINER LIEBEN BRAUT

1. Mein Vater	25
2. Meine Mutter	26
3. Meine Schwester	27
4. Meine Schwester	28
5. Meine Schwester	29
6. Meine Schwester	30
7. Meine Schwester	31
8. Meine Schwester	32
9. Meine Schwester	33
10. Meine Schwester	34
11. Meine Schwester	35
12. Meine Schwester	36
13. Meine Schwester	37
14. Meine Schwester	38
15. Meine Schwester	39
16. Meine Schwester	40
17. Meine Schwester	41
18. Meine Schwester	42
19. Meine Schwester	43
20. Meine Schwester	44
21. Meine Schwester	45
22. Meine Schwester	46
23. Meine Schwester	47
24. Meine Schwester	48
25. Meine Schwester	49
26. Meine Schwester	50
27. Meine Schwester	51
28. Meine Schwester	52
29. Meine Schwester	53
30. Meine Schwester	54
31. Meine Schwester	55
32. Meine Schwester	56
33. Meine Schwester	57
34. Meine Schwester	58
35. Meine Schwester	59
36. Meine Schwester	60
37. Meine Schwester	61
38. Meine Schwester	62
39. Meine Schwester	63
40. Meine Schwester	64
41. Meine Schwester	65
42. Meine Schwester	66
43. Meine Schwester	67
44. Meine Schwester	68
45. Meine Schwester	69
46. Meine Schwester	70
47. Meine Schwester	71
48. Meine Schwester	72
49. Meine Schwester	73
50. Meine Schwester	74
51. Meine Schwester	75
52. Meine Schwester	76
53. Meine Schwester	77
54. Meine Schwester	78
55. Meine Schwester	79
56. Meine Schwester	80
57. Meine Schwester	81
58. Meine Schwester	82
59. Meine Schwester	83
60. Meine Schwester	84
61. Meine Schwester	85
62. Meine Schwester	86
63. Meine Schwester	87
64. Meine Schwester	88
65. Meine Schwester	89
66. Meine Schwester	90
67. Meine Schwester	91
68. Meine Schwester	92
69. Meine Schwester	93
70. Meine Schwester	94
71. Meine Schwester	95
72. Meine Schwester	96
73. Meine Schwester	97
74. Meine Schwester	98
75. Meine Schwester	99
76. Meine Schwester	100

Herrn Professor Dr. med. K. Schwarz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Besonders herzlich möchte ich Herrn Dr. med. G.G. Hofmann für seine unermüdliche Hilfe danken.

Herrn Dr. med. Priv. Doz. P. Bottermann danke ich für die Einführung in die Labormethode sowie für seinen Rat.

Fräulein Haag danke ich für die Hilfe bei der Herstellung der Abbildungen.

Besonderen Dank schulde ich auch Fräulein R. Ermler und

Fräulein U. Henderkott für Ihre medizinisch-technische Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methoden	5
1. Intravenöse Glukosebelastung	9
2. Enzymatische Bestimmung der Glukose	10
3. Berechnung des k_G -Wertes	11
4. Insulinbestimmung	13
5. Berechnung des Insulinempfindlichkeitskoeffizienten	18
6. Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren	20
7. Glycerinbestimmung	22
III. Ergebnisse	25
1. Glukose	29
2. Insulin	36
3. Nicht veresterte Fettsäuren	43
4. Glycerin	51
5. Korrelation zwischen NFS, Insulin und Glycerin	59
6. Zusammenfassung der Befunde nach Strumaresektion	61
IV. Diskussion	66
1. Glukosestoffwechsel	66
2. Insulin	68
3. Fettstoffwechsel	71
4. Zusammenhänge des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels	76
5. Zusammenhänge zwischen den Katecholaminen und den Schilddrüsenhormonen	78

	Seite
V. Zusammenfassung	81
Literaturverzeichnis	82
Lebenslauf	103

Liste der Abkürzungen

=====

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adosintriphosphat
GK	Glyzerokinase
IBR	Insulin Binding Reagent
I_{eff}	Insulinempfindlichkeitskoeffizient
IMI	Radioimmunologisch meßbares Insulin
k_G	Glukoseassimilationskoeffizient
LDH	Laktatdehydrogenase
NAD	Nikotinsäureamiddinukleotid
NADH	reduziertes Nikotinsäureamiddinukleotid
NFS	Nicht veresterte Fettsäuren
PBI ¹²⁷	Proteingebundenes Jod ¹²⁷
PEP	Phosphoenolpyruvat
PK	Pyruvatkinase
$T_3\text{-J}^{125}$	Trijodthyronin-Jod ¹²⁵
$\bar{s}$	Standardabweichung
m	Mittelwert

I. Einleitung

Ahlquist entwarf 1948 eine Theorie, wonach zwei verschiedene adrenerge Rezeptoren (Alpha- und Beta-Rezeptor) existieren. (1)

Unter einem adrenergen Rezeptor versteht man eine spezifische molekulare Struktur an der Effektorzelle, mit welcher die Moleküle der adrenergen Substanzen reagieren und die charakteristische Zellreaktion auslösen. (2)

Nach neueren Erkenntnissen scheint diese Struktur der Effektorzelle mit der Adenylzyklase in der Zellmembran in naher Beziehung zu stehen. (3 + 4)

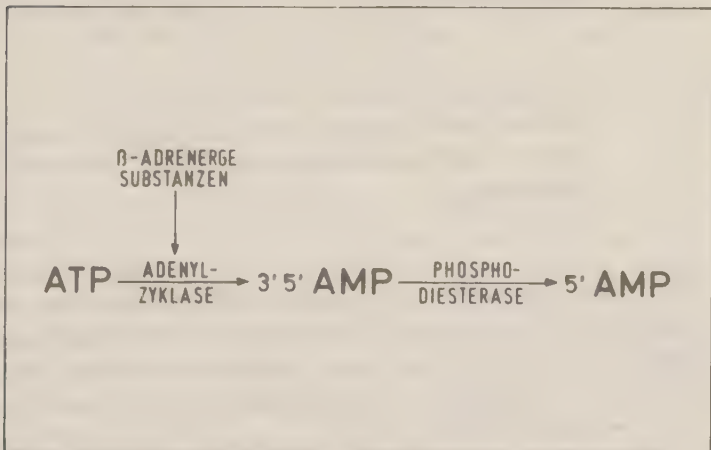


Abb. 1: Schema des Adenylzyklasesystems

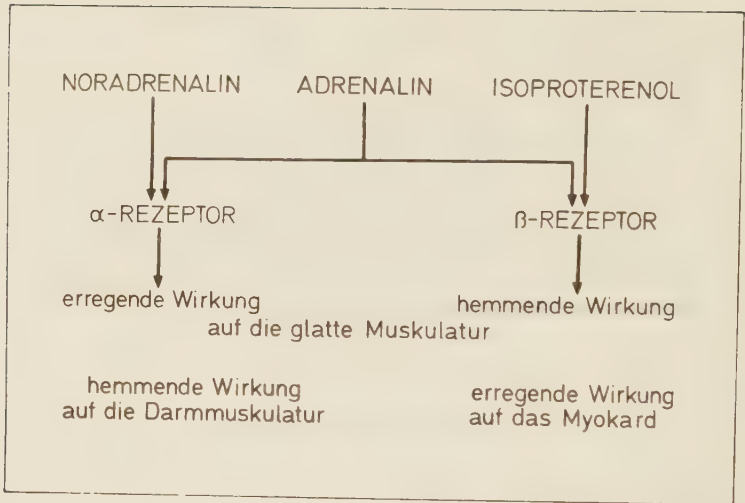


Abb. 2: Schematische Darstellung der Beeinflussung der Alpha- und Beta-Rezeptoren durch ihre erregenden Substanzen.

(L) - (D) - Propranolol, das in der Untersuchung zur Anwendung kam, ist eine die Beta-Rezeptoren blockierende Substanz, welche neben ihrer hemmenden Wirkung am Beta-Rezeptor, im Gegensatz zu verschiedenen Vorläufern, nicht mehr erregend wirkt. (5)

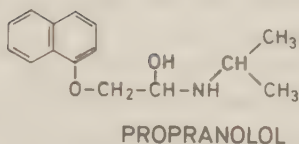
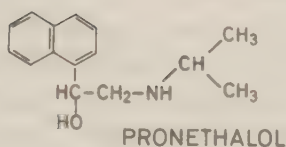
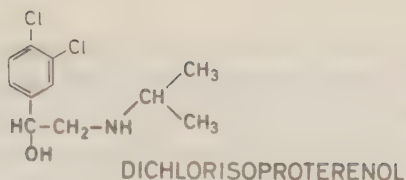


Abb. 3: Entwicklungsreihe der Beta-Rezeptorenblocker:
Während Dichlorisoproterenol noch einen deutlichen und Pronethalol einen geringgradigen Beta-Rezeptoren erregenden Effekt besitzt, fehlt dieser beim Propranolol.

Die Wirkungsweise der Beta-Rezeptoren ist vorwiegend hemmender Natur (s. Abb.2) bis auf eine Ausnahme: ihre erregende Funktion am Myokard. Die Tachykardie, die Vergrößerung der Blutdruckamplitude, des Herz-Minuten-Volumens, des Sauerstoffverbrauchs und der Kontraktilität des Herzens, welche bei der Hyperthyreose vorliegen, lassen eine verstärkte beta-adrenerge Stimulation vermuten. (6) Die Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker auf die Herzfrequenz, das Herz-Minuten-Volumen, den arteriellen Mittel- druck und den Sauerstoffverbrauch bei der Hyperthyreose

war lange Zeit umstritten. Es stimmen jedoch die meisten neueren Arbeiten darüber überein, daß die Arbeit, die Kontraktilität und die Frequenz des Herzens unter diesen Blockern signifikant abnehmen. (7 - 18) Infolge verschiedenartiger Ergebnisse müssen drei mögliche Mechanismen bei der Hyperthyreose diskutiert werden: eine erhöhte Sensibilisierung des Herzens gegenüber Beta-adrenergen Substanzen (durch Beta-Rezeptorenblocker zu blockieren), ein direkter Einfluß der Schilddrüsenhormone auf das Herz (durch Beta-Rezeptorenblocker nicht beeinflussbar) oder eine direkt negativ chronotrope Wirkung des Beta-Rezeptorenblockers auf Grund einer Membranwirkung. (4) Es besteht jedoch kein Zweifel daran, daß die Beta-Rezeptorenblocker, auf welchem Mechanismus auch immer basierend, eine negative chrono-, ino-, bathmo- und dromotrope Wirkung am Herzen haben. (19) Das hat dazu geführt, daß bei der hyperthyreoten Tachykardie bzw. Tachyarrhythmie und vor allem zur Operationsvorbereitung bei der Hyperthyreose Beta-Rezeptorenblocker zum Einsatz kamen (20)

Neben der veränderten Situation am Herzen sind Stoffwechselveränderungen bei der Hyperthyreose bekannt, die in ähnlicher Weise auch durch adrenerge Stimulierung erzeugt werden können: eine gesteigerte Lipolyse, Glukoneogenese eine herabgesetzte Glukosetoleranz. (21 - 31) Damit stellt sich die Frage, ob die teilweise Aufhebung der Katecholaminwirkung durch Beta-Rezeptorenblocker die Stoffwechsellage von hyperthyreoten Patienten verbessert. Die Ergebnisse einer solchen Untersuchung können beitragen zur Klärung des Problems, in wie weit die Stoffwechselveränderungen bei der Hyperthyreose auf eine vermehrte Katecholaminempfindlichkeit oder aber auf eine davon unabhängige Wirkung der Schilddrüsenhormone zurückzuführen sind.

II. M E T H O D E N

Auswahl der Patienten: (32)

Die Untersuchung wurde an Patienten durchgeführt, die wegen Schilddrüsenüberfunktion in Behandlung standen. Die Diagnose wurde gesichert durch folgende Untersuchungen: Am Anfang standen die Anamnese und der Befund, die nach folgendem Schema vorgenommen wurde:

<u>BESCHWERDEN</u>	<u>DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT</u>
Wärmeempfindlichkeit	+ 5
Kälteempfindlichkeit	- 5
Schweißneigung	+ 3
Durst	+ 2
Appetitsteigerung	+ 3
Appetitminderung	- 1
Gewichtsabnahme	+ 3
Gewichtszunahme	- 3
Häufiger Stuhlgang	+ 3
Durchfall	+ 3
Obstipation	- 3
Haarausfall	0
Nervosität	+ 2
Ermüdbarkeit	+ 2
Herzklopfen	+ 2
Belastungsdyspnoe	+ 1

<u>BEFUNDE</u>	<u>zutreffend</u>	<u>nicht zutreffend</u>
Tremor	+ 2	
Motorische Unruhe	+ 4	- 2
Adynamie	+ 3	- 1
Tachykardie über 90	+ 3	
Puls unter 80	- 3	- 3
Vorhofflimmern	+ 4	
RR-Amplitude über 60 mm Hg	+ 5	
Systolisches Herzgeräusch	+ 2	
Warme (feuchte) Hände	+ 2	- 2
kalte Hände	- 3	
Schwirrende Struma	+ 3	- 2
Ophtalmopathie	+ 2	
Cedeme	0	

Auf Grund der diagnostischen Wertigkeit ließ sich daraus ein diagnostischer Index ermitteln:

Diagnostischer Index (pathologisch ab 20)

Gien.	31
Gart.	45
Proh.	37
Kuhn.	28
Rein.	30
Tief.	33
Köll.	23
Karb.	35
Humm.	20
Uhl	20
Wagn.	23
Durl.	21
Krau.	16
Kley.	35
Ober.	28
Bied.	41
Fran.	33

An Laboruntersuchungen schlossen sich zur exakten Ermittlung der Diagnose a) die PBI^{127} -Bestimmung, b) die Bestimmung des sog. T_3 -in vitro Tests, c) ein Radiojodtest an.

a) PBI^{127} -Bestimmung:

Das proteingebundene Jod wurde nach dem Prinzip der alkalischen Veraschung nach BARKER (33) bestimmt, wobei die jodkatalysierte Reduktion von gelbem Ce^{+++} zu farblosem Ce^{++} durch Na-Arsenit, die photometrisch gemessen wird, ein Maß für den PBI^{127} Gehalt des Serums darstellt. Alle PBI^{127} -Werte wurden mittels Autoanalyser ermittelt.

b) Bestimmung des sogenannten freien und proteingebundenen L-Trijodthyronin ^{125}J od durch Dextran-Gelfiltration: Das mit L-Trijodthyronin ^{125}J inkubierte Serum wurde über temperierte Sephadex G25 Säulen (2g) mit Phosphatpuffer (pH 7,4) eluiert. Das Eluat enthielt den sogenannten proteingebundenen Anteil. Der sogenannte freie Anteil wurde mit Rinderserum bei gleichem Puffer eluiert. Die Aktivitätsmessung erfolgte im automatischen Gamma-Zähler (Tracerlab).⁺

c) Radiojodtest: ++

Die Patienten bekamen morgens nüchtern $50 \mu\text{Ci}^{131}\text{J}$ od mit Wasser verdünnt zu trinken. Sodann wurde nach 6, 12, 48 Stunden die Impulsrate über der Schilddrüse gemessen. Die erhaltenen Werte wurden mit einem Schwächungs- und Abklingfaktor korrigiert und der Gewebeleerwert subtrahiert.

Mit Hilfe eines Siemens-Nukleographen mit Impulszeitanalysator wurde ein Szintigramm geschrieben, das über Größe, Form und Lage der Schilddrüse Auskunft gab.

Nach 48 Stunden wurde in den meisten Fällen das Gesamt ^{131}Jod im Serum bestimmt, das in % der verabreichten Aktivität pro Liter Serum angegeben wurde (Normal kleiner 0,3 %/l).

- + Herrn Dr. K. Horn und Herrn Prof. P.C. Scriba danken wir für die außerordentlich erfreuliche Zusammenarbeit.
- ++ Herrn Prof. Dr. W. Frey und seinen Mitarbeitern vom Rieder-Institut danken wir für die Überlassung ihrer nuklear-medizinischen Befunde.

1. Intravenöse Glukosebelastung

Die intravenöse Glukosebelastung wurde am Morgen zwischen 8,30 - 9,30 Uhr begonnen. Um möglichst Grundumsatzbedingungen zu erhalten, wurde dafür gesorgt, daß die letzte Mahlzeit des Patienten ca. 14 Stunden zurücklag.

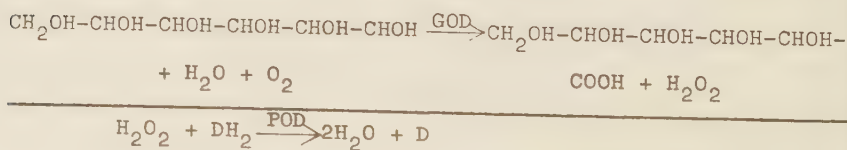
Ab 5,00 Uhr früh hatte der Patient das Bett nicht mehr zu verlassen. Die bei Hofmann (34) beschriebene Methode wurde nicht weiter modifiziert. Die Blutentnahme erfolgte jeweils durch eine 1,2 - 1,5 mm Kanüle ohne Aspiration. Die Kanüle wurde an einer Unterarmvene gelegt und zunächst Nüchternblut abgenommen. Dann wurde innerhalb von 3 Minuten 1 ml einer 50%igen Glukoselösung pro kg Körpergewicht durch diese Kanüle injiziert. Anschließend wurde ein Dauertropf mit physiologischer Kochsalzlösung mit kleiner Tropfgeschwindigkeit an die Kanüle angeschlossen, um ein Verstopfen derselben zu verhindern. Das Ende der Glukoseinjektion wurde als Zeit Null notiert, alle folgenden Blutentnahmen durch dieselbe Kanüle getätigt. Vor jeder Entnahme wurde die Kanüle sorgfältig abgewischt, um so eine Glukoseverschleppung zu vermeiden. Die ersten nach Stauung abfließenden Tropfen wurden verworfen, um keine Vermischung mit NaCl-Lösung zu erhalten. Nach 5 Minuten erfolgte die erste Abnahme und alle weiteren bis zur 65. Minute in zehnminütigem Abstand. Von der 65. Minute bis zur 125. Minute wurde noch alle 20 Minuten Blut entnommen. Bei allen weiteren Abnahmen wurden etwa 20 ml Blut gewonnen. Das in Zentrifugengläser abgenommene Blut wurde schon während der Zeit der Belastung in Eiswasser gestellt.

2. Enzymatische Bestimmung der Glukose (35)

0,1 ml des durch Zentrifugieren gewonnenen Serums wurde mit 1 ml 0,33 normaler Perchlorsäure gemischt und 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert. Vom klaren Überstand jeder Probe wurden 0,2 ml in ein Reagenzglas pipettiert und mit je 5 ml Glukosereagenz von Boehringer vermischt. In einem Phometer von Eppendorf wurde jede Probe nach 35 Minuten gegen einen Leerwert bei einem Filter von 430 nm auf ihre Farbintensität gemessen. Daneben wurde die Extinktion einer Standardlösung, die 100 mg % Glukose enthält, bestimmt. Der Quotient der Extinktionen einer Probe und des Standards ergibt mit 100 multipliziert die Glukosemenge im Serum in mg %.

Prinzip

Es handelt sich um eine von Glukoseoxydase und im weiteren Verlauf von Peroxydase katalysierte Reaktion. Im sogenannten Glukosereagenz ist neben einem Puffer-Enzymgemisch (GOD, POD) noch der Farbstoff Chromogen enthalten. Bei der durch Glukoseoxydase (GOD) katalysierten Reaktion der Glukose zur Glukonsäure entsteht Wasserstoffperoxyd (H_2O_2). Dieses oxydiert unter der enzymatischen Wirkung der Peroxydase (POD) den Farbstoff Chromogen. Der Farbstoff geht dadurch aus seinem anfangs farblosen Zustand in einen rotbraunen Farbstoff über (chinoider Zustand). Da bei der Oxydation der Glukose ein Molekül H_2O_2 anfällt und jeweils ein Molekül H_2O_2 ein Molekül Chromogen oxydiert, ist die Menge des Farbstoffs in seinem chromophoren Zustand ein direktes Maß für die Menge der umgesetzten Glukose.



Formelschema für die enzymatische Glukosebestimmung

3. Berechnung des k_G -Wertes (36)

Das Prinzip der Bestimmung des k_G -Wertes besteht darin, daß aus den Blutzuckerwerten (von der 15.-65. Minute) eine Gerade für den Abfall der Glukose im Semilogarithmus gewonnen wird. Diese Gerade wurde mit einer elektronischen Rechenmaschine (Olivetti Programma 102) ermittelt. Wie in Abb. 4 demonstriert, wird die Halbwertszeit der injizierten Glukosemenge abgelesen und der Glukoseassimilationskoeffizient k_G nach der folgenden Formel berechnet:

$$C(t) = C(0) e^{-kt}$$

$C(t)$ ist Glukose in mg% zu einer beliebigen Zeit (t)

$C(0)$ ist Glukose in mg% unmittelbar nach der
Injektion

Wird T als Halbwertszeit eingesetzt, so gilt:

$$1/2 C(0) = C(0) e^{-kt}$$

$$1/2 = e^{-kt}$$

$$-kt = \ln 1/2$$

$$k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T}$$

k wird üblicherweise mit 100 multipliziert, um somit die Glukoseassimilation in % pro Minute des Ausgangswertes zum Zeitpunkt der Halbwertszeit zu erhalten.

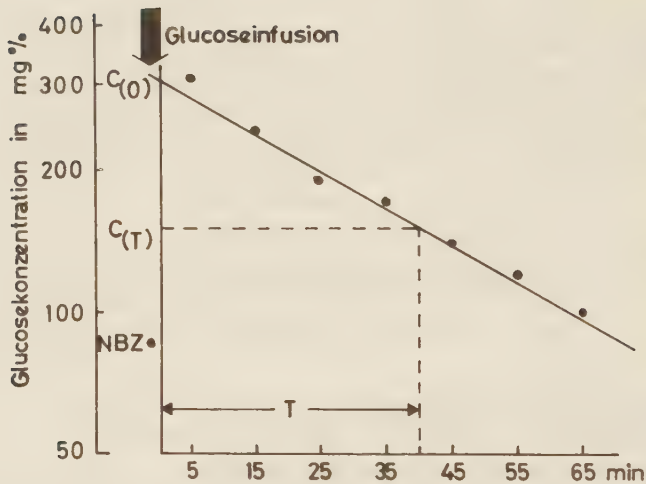


Abb. 4 Schematische Darstellung der graphischen Bestimmung der Halbwertszeit (T) der akut. i.v. applizierten Glukose.

Der elektronischen Rechenmaschine wurde ein Programm eingegeben, das neben der oben erwähnten Gerade auch noch die k_G -Wertbestimmung ermöglicht. Die Gerade wird in Form ihrer Steigung und ihres Schnittpunktes mit der Ordinate und mit der Abszisse ($\ln 100$) angegeben.

4. Insulinbestimmung (37)

a) Prinzip

Das radioimmunologisch meßbare Insulin wurde mit der Doppelantikörpermethode bestimmt. Dabei wird ein gegen Schweineinsulin gerichteter Antikörper vom Meerschweinchen mit markiertem Insulin gesättigt. Nach Zugabe von Patientenserum stellt sich ein Gleichgewicht ein zwischen der Menge des antikörpergebundenen J^{125} -Insulins und dem Patienteninsulin. Die Insulinantikörperkomplexe werden mit vom Kaninchen gewonnenem Antimeerschweinchenserum präzipitiert. Das Präzipitat wird durch Filtration gewonnen und in einem Zählgerät für Gamma-Strahlung auf seine Radioaktivität hin gemessen.

Anhand einer mit bekannten Insulinmengen aufgestellten Eichkurve kann aus der gemessenen Radioaktivität auf einen bestimmten Insulingehalt im Patientenserum geschlossen werden.

b) Durchführung

Zur Durchführung der radioimmunologischen Insulinbestimmung sind folgende Reagenzien und Geräte erforderlich:

aa) Insulin-Bindungs-Reagenz:

Das Insulin-Bindungs-Reagenz (IBR) (Wellcome) ist ein durch einen zweiten Antikörper gefällter, gefriergetrockneter Insulinantikörper. Der erste insulinbindende Antikörper wird durch Immunisierung von Meerschweinchen mit Schweineinsulin gewonnen, der zweite Antikörper durch Immunisierung von Kaninchen mit Meerschweinchenglobulin. Das Meerschweinchenserum wird nach Einstellung des Antikörpertiters mit EDTA-haltigem Puffer verdünnt und mit einer entsprechenden Menge des präzipitierenden Anti-Meerschweinchenkaninchenserus versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei 4 Grad C

inkubiert und anschließend gefriergetrocknet. Dieses Meerschweinchenserum-Präzipitat wird in seinem gefriergetrockneten Zustand von The Radiochemical Center Amersham England zusammen mit einem J^{125} -Insulin Kit geliefert. Ein Fläschchen enthält nach Wiederauflösung in 8 ml deionisiertem destilliertem Wasser Meerschweinchenserum-Präzipitat in einer Verdünnung von 1 : 16000 und 0,03 mol EDTA in Puffer A. In dieser Form kann das Reagenz ca. 40 % der Standarddosis von 250 μg J^{125} -Insulin binden.

bb) Jod^{125} -Insulin

Das Jod^{125} -Insulin wird aus speziell gereinigtem kristallinem Rinderinsulin durch Jodierung mit Jodmonochlorid hergestellt (1 mg = 24 IE). Ungebundenes Jod wird durch Gelfiltration entfernt. Jedes Kit enthält 0,1 μg Jod^{125} -Insulin in 5 ml Puffer A. Die spezifische Aktivität zu einer bestimmten Zeit ist auf dem Kit vermerkt.

cc) Puffer A

Der Puffer A setzt sich zusammen aus:

6,2 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$

0,25 g Natriumäthylmercurithiosalicylat

1,0 g Rinderalbumin reinst (Fraktion V von Rinderplasma)
ad 1000,0 Deionisiertes H_2O

Der Puffer wird mit ein paar Tropfen NaOH 2 normal auf pH 7,4 eingestellt und bei 2-4 Grad C gelagert.

dd) Puffer B

NaCl 9,0 g

Puffer A ad 1000,0 ml

Aufbewahren bei 2-4 Grad C

ee) Haemaccel

35,0 über Harnstoffbrücken vernetzte Polypeptide aus
abgedauter Gelatine

8,5 g NaCl

0,38 g KCl

Calcium (gebunden an Polypeptid) 0,25

Aqua dest. steril. ad 1000 ml

ff) Insulinstandardlösung

2 mg kristallines Insulin werden abgewogen und zunächst
in einem Milliliter 0,03 mol. HCl gelöst. Nach vollständiger
Auflösung wird auf 10 ml mit deionisiertem Wasser
aufgefüllt.

d) Geräte, die zur Durchführung notwendig sind:

aa) Filter: Millipore-Zellulose-acetatfilter

bb) Vacuumflasche mit Milliporen-Filterträger (Fritte)

cc) Eppendorf-Pipetten

dd) Scintillationszähler

e) Arbeitsgang

Als erstes stellt man sich aus der Insulinstammlösung von
50000 μ E eine Lösung her, die 500 μ E enthält, indem man
0,1 ml der Stammlösung mit Puffer B auf 10 ml auffüllt.
Diese Lösung wird in einer Verdünnungsreihe mit Puffer B
weiter verdünnt, und zwar in Lösungen, die nacheinander
10, 20, 50, 100, 200 μ E Insulin enthalten. Mit einer
Mikroliterspritze werden nun 0,1 ml der verschiedenen
Insulinverdünnungen bzw. der unbekannten Serumprobe in
dreifacher Ausführung auf Eppendorfreaktionsgefäße ver-
teilt. Es werden außerdem ein Leerwert, der anstelle des

Serums Puffer B enthält, und ein Waschwert, der 2 ml Puffer B und kein IBR enthält, sowie ein Kontrollwert mit 200 μ E und 50 μ E Insulin mit angesetzt. Im Anschluß daran werden zu sämtlichen Proben mit Ausnahme des Waschwertes 0,1 ml des vorher in Lösung gebrachten IBR einpipettiert. Nun werden alle Reaktionsgefäße mit einem Mixgerät gut gemischt und dann 6 Stunden lang bei einer Temperatur von 2-4 Grad C inkubiert. Nach Beendigung dieser Inkubationsdauer werden überall 0,1 ml der vorher auf 1:7 verdünnten Jod¹²⁵-Insulinlösung zugesetzt. Es wird wieder gut gemischt und weitere 18 Stunden bei 2-4 Grad C inkubiert. Um die jedem Reaktionsgefäß zugegebene Gesamtaktivität des Jod¹²⁵-Insulins zu bestimmen, wird zu diesem Zeitpunkt des Versuches die Radioaktivität von 0,1 ml der Jod¹²⁵-Insulinlösung im Zählgerät gemessen. Nach Beendigung der zweiten Inkubationszeit schließt sich zur Gewinnung des Präzipitates eine Filtration an. Die Filter werden mit Haemaccel getränkt, das in einer Schale in einem Eisbad kalt gehalten wird. Das zur Waschung verwendete Haemaccel wird ebenfalls in Eiswasser gestellt. Haemaccel kommt hier deshalb zur Anwendung, weil es eine Adsorption an das Filtriersystem verhindert. Die Reaktionsgefäße werden während der gesamten Dauer der Filtration ebenfalls mit Eiswasser gekühlt. Das Inkubationsgemisch wird mit einer 1,0 ml Eppendorfpipette in die Mitte des Filters sorgfältig aufgebracht. Das Filter war zuvor auf die an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossene Fritte der Vakuumflasche aufgelegt worden. Danach wird mit 2 ml Haemaccel gewaschen, indem man es zuerst in das Reaktionsgefäß eingibt und dann damit das Filter wäscht. Es ist darauf zu achten, daß kein Haemaccel über die Ränder des Filters hinausläuft und dadurch das Präzipitat mitreißt. In Abständen von 10 - 20 Proben muß zur Erhaltung

der Durchgängigkeit der Fritte mit deionisiertem Wasser nachgespült werden. Wenn alle Flüssigkeit von der Oberfläche verschwunden ist, wird das Filter, das vorher mit einer anderen Pinzette aufgelegt worden ist, mit einer zweiten, die nur zu diesem Zwecke Verwendung finden darf, gefaltet und in ein Gefäß eingebracht, in dem anschließend eine Messung im Zählgerät möglich ist. Als Zählgerät stand zur Verfügung ein Gamma-Strahlen-Szintillationsgerät von Tracerlab. Zur Ermittlung der Meßwerte wurde aus der Insulinverdünnungsreihe eine Eichkurve auf semilogarithmisches Papier aufgetragen, wobei die Impulszahl dekadisch und die μE Insulin im Logarithmus erscheinen. Aus dieser Eichkurve wurden dann die Werte für die einzelnen Proben ermittelt.

5. Berechnung des Insulinempfindlichkeitskoeffizienten

Nach einem Vorschlag von Nadeau (38) kann man nach einer intravenösen Glukosebelastung aus dem Abfall des Glukosegehaltes im Blut, bezogen auf die Höhe des Insulinspiegels, auf die individuelle Insulinempfindlichkeit eines Patienten schließen. Der Insulinempfindlichkeitskoeffizient wird bei uns nach folgender Gleichung bestimmt:

$$I_{\text{eff}} = \frac{\int_0^{60} c_0 - c(t) dt}{\int_0^{60} IMI(t) - IMI_0 dt}$$

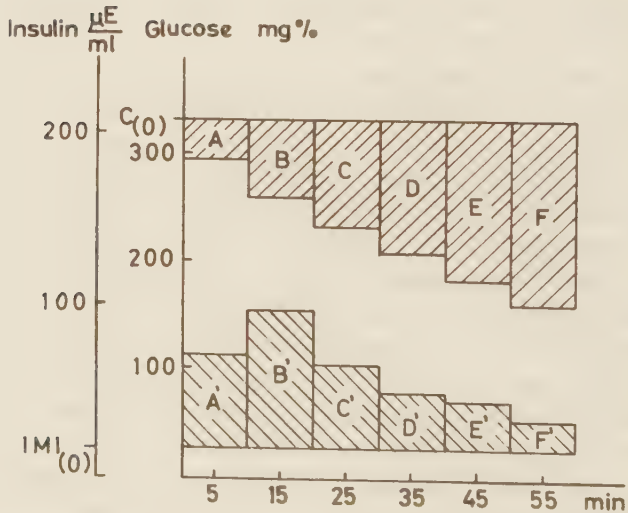


Abb. 5 Graphische Darstellung zur Berechnung des Insulinempfindlichkeitskoeffizienten

Nach Abb. 5 läßt sich der Koeffizient angenähert berechnen:

$$I_{\text{eff}} = \frac{A + B + C + D + E + F}{A' + B' + C' + D' + E' + F'} = \frac{6c_0 - c_{5',-55'}}{IMI_{5',-55'} - 6IMI_0}$$

Für diese Formel wurde ein Programm für die elektronische Rechenmaschine (Programma Olivetti 102) aufgestellt; es wurden sämtliche Insulinempfindlichkeitskoeffizienten damit berechnet.

Die Konzentrationen c_0 und c_5 , wurden bereits bei der Berechnung des k_G -Wertes (siehe oben) ermittelt.

Der Koeffizient hat die Dimension $\frac{\text{mg}}{100 \mu\text{E}}$, wenn c (t) in mg und IMI (t) in $\mu\text{E/ml}$ bestimmt werden. Er wird mit 10 erweitert, um die Änderung des Blutzuckers in mg pro Änderung des Insulinspiegels in mE angeben zu können.

I_{eff} hat also die Dimension mg/mE.

Je größer der Koeffizient, desto größer die Insulinempfindlichkeit des betreffenden Patienten.

6. Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren (39 + 40)

Prinzip:

Die nicht veresterten Fettsäuren (NFS) werden als Kupfersalze mit Chloroform extrahiert. Die Kupferseifen werden mit Diätyldithiocarbaminat in einen Kupferkomplex überführt und kolorimetrisch bestimmt.

Durchführung:

In ein Reagenzglas mit Schliff werden zuerst mit einer Zipette 2,5 ml Kupferreagenz (das Kupferreagenz besteht zu 50 % aus $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \times 3\text{H}_2\text{O}$ als 6,45 %ige Lösung und zu 50 % aus 1 molaren Triäthanolamin + 1 m Essigsäure im Verhältnis 9 : 1 gemischt), dann 5 ml Chloroform und 0,5 ml Serum pipettiert. Diese Reihenfolge ist streng einzuhalten, um eine Verdunstung des Chloroforms zu vermeiden. Ein Standard wird in Form einer in Chloroform gelösten Palmitinsäure angesetzt. Es wird eine Verdünnung gewählt, die in 5 ml 400 $\mu\text{Val/l}$ enthält. Davon werden 5 ml einpipettiert und ebenfalls mit 2,5 ml Kupferreagenz versetzt. Die Schliffgläser werden mit lipoidunlöslichen Kunststoffstopfen verschlossen. Das Gemisch wird in einer dreidimensionalen Schüttelapparatur 30 Minuten gleichmäßig geschüttelt. Um einen schlecht zentrifugierbaren Eiweißschaum zu vermeiden, wird darauf geachtet, daß die Reagenzgläser nicht von Hand umgeschüttelt werden. Das Gemisch wird im Anschluß daran in Zentrifugengläser umgeschüttet und 15 Minuten lang bei 2000-3000 g zentrifugiert. Es bilden sich zwei Phasen, getrennt durch eine ausgefällte Eiweißschicht. Die obere Kupferphase und die Eiweißschicht werden mit einer an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossenen Kapillare abgesaugt. Die an der Glaswand haftenden Tropfen werden sorgfältig entfernt. Vom Chloroformrückstand werden sofort 3 ml in ein kleines Schliffglas abpipettiert, wobei

die Glaswandung mit der Pipette nicht berührt wird, um kein Kupferreagenz zu verschleppen. Zur Chloroformphase werden 0,5 ml der Natriumdiäthylthiocarbaminatlösung (0,1 %ige Lösung in sekundärem Butanol) gegeben. Das Gemisch wird kurz vor der Messung umgeschüttelt und der gelbgefärbte Kupferkomplex bei 436 nm im Photometer gegen einen Leerwert innerhalb einer Stunde gemessen.

Berechnung:

$$\frac{\text{Extinktion Probe} \times 400}{\text{Extinktion Standard}} = \mu\text{Val NFS/l Serum}$$

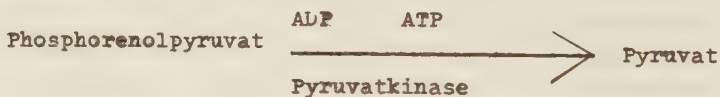
7. Glycerinbestimmung (41)

Prinzip

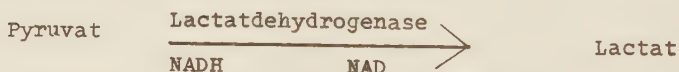
Glycerin wird in einer durch Glycerokinase katalysierten Reaktion durch ATP zu Glycerophosphat phosphoryliert.



Durch das Enzym Pyruvatkinase wird das entstandene ADP in Gegenwart von Phosphorendolpyruvat (PEP) wieder in ADP übergeführt.



Das entstandene Pyruvat wird unter der Wirkung von reduziertem NADH durch das Enzym Lactatdehydrogenase in Lactat übergeführt, wobei NADH zu NAD oxydiert wird.



Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist proportional der Glycerin-Menge.

NADH ist Meßgröße und auf Grund seiner Absorption bei Wellenlänge 366 nm im Photometer zu bestimmen.

Benötigte Reagenzien:

a) Pufferlösung

Der Puffer wird hergestellt, indem man 5,5 g Triäthanolaminhydrochlorid 0,6 g Natriumbicarbonat (H_2O frei) 10 g Magnesiumsulfat $\times 7 \text{ H}_2\text{O}$ in 100 ml H_2O löst.

b) NADH- ATP- PEP-Lösung

20 mg NADH, 40 mg PEP und 40 mg ATP werden in 8 ml 5 %iger Natriumbicarbonatlösung gelöst.

c) LDH/PK

Die von BOEHRINGER gelieferten Enzyme enthalten 2 mg Enzymprotein in 1 ml Kristallsuspension. Das Mischverhältnis zwischen PK und LDH beträgt 20/3,5.

d) Glycerokinase (GK)

2 mg Enzymprotein in 1 ml Kristallsuspension sind in dem von BOEHRINGER gelieferten Reagenz enthalten. Die Suspension wird kurz vor der Messung im Verhältnis 1/10 mit Aqua dest. verdünnt.

Anmerkung: Glycerokinase kann etwas Glycerin enthalten. Daher wurde bei jeder Glycerinbestimmung einmal der Glyceringehalt der Glycerokinase dadurch bestimmt, daß die Bestimmung anstatt mit Serum einmal mit Wasser angesetzt wurde. Das Glycerin ist um den so ermittelten Wert zu korrigieren.

Durchführung

In eine 1 cm Küvette werden nacheinander einpipettiert 2,3 ml Pufferlösung, 0,2 ml NADH- ATP- PEP-Lösung, 0,5 ml Serum der zu bestimmenden Probe und 0,03 ml LDH/PK-Lösung. Die Extinktion dieses Gemisches wird nach Abwarten eines Vorlaufes photometrisch bestimmt. Anschließend werden 0,02 ml GK Suspension als Starter der Reaktion zugegeben. Es wird ein gerader Endlauf als Zeichen der vollständig abgelaufenen Reaktion abgewartet.

Berechnung:

$$E_1 - E_2 = E$$

E_1 = Extinktion des Vorlaufes

E_2 = Extinktion nach Abschluß der Reaktion

Bei Filter 366 nm gilt:

$$\frac{E \times 3,05}{3,3} = \mu \text{ Mol/l Glycerin}$$

III. E R G E B N I S S E

Tab. I Alter, Größe und Gewicht des Kollektivs.

	Alter	Größe cm	Gewicht kg
Gien.	49m	172	78
Gart.	43w	161	64
Proh.	72w	168	61
Kuhn.	55w	155	61
Rein.	69w	161	64
Tief.	35m	176	64
Köll.	26w	172	53
Karb.	68w	165	65
Humm.	22w	164	71
Uhl	53w	152	61
Wagn.	54w	154	44
Durl.	37m	181	76
Krau.	16m	175	63
Kley.	35w	158	47
Ober.	48m	172	74
Bied.	46w	160	62
Fran.	47m	160	62

Tab. II Proteingebundenes Jod¹²⁷, sogen. freies T₃ und 9⁰⁰ Nüchtern-
cortisol vor und nach Behandlung des Kollektivs mit Propranolol.

	PBI (ug%)		sog. T ₃ (%)		9 ⁰⁰ -Nu-Cortisol (ug%)		PBI	T ₃	Cort.
	vor	nach	vor	nach	vor	nach			
Gien.	20,0	20,0	69,1	70,3	24,0	30,0			
Gart.	11,6	11,6	62,4	60,8	15,0	11,0			
Proh.	17,9	15,1	67,1	74,4	13,0	12,0			
Kuhn.	11,9	15,2	37,8	47,0	24,0	18,0			
Rein.	11,9	14,9	55,9	52,9	17,0	30,0			
Tief.	8,9	7,6	37,9	39,7	22,0	22,0			
Köll.	8,6	8,6	51,0	50,6	26,0	26,0			
Karb.	10,6	10,3	41,9	38,7	14,0	18,0			
Humm.	10,8	10,4	49,3	48,4	37,0	26,0	5,7	31,8	23,0
Uhl	7,0	7,8	38,0	42,3	21,0	20,0			
Wagn.	8,4	10,0	37,5	36,2	15,0	23,0			
Durl.	10,6	8,4	40,9	39,1	19,0	17,0	5,8	28,6	24,0
Krau.	10,9	8,2	37,8	39,7	19,0	13,0			
Kley.	9,8	10,6	52,1	50,7	22,0	24,0	4,9	27,4	24,0
Ober.	18,3	16,3	48,7	55,9	30,0	26,0			
Bied.	12,7	10,1	46,5	47,0	21,0	22,0			
Fran.	10,0	11,3	46,6	48,8	24,0	23,0			

Tab. III Werte des Gesamteiweißes (in g%), der
Elektrophorese (in Rel.%), des Cholesterins
(in mg%) und der BKS (in mm/h).

	Gesamt- eiweiß	Elektrophorese					Gesamt- cholesterin	BKS
Gien.	7,10	53	4	9,5	10	23,5	160	20/42
Gart.	6,70	53	3	9	12,5	22,5	239	14/35
Proh.	5,75	49	4,5	8,5	13,5	24,5	116	11/26
Kuhn.	6,62	59	3,5	9	11,5	17	350	13/25
Rein.	5,23	53	5	12	14,5	15,5	176	5/14
Tief.	7,15	65	2,5	7	10,5	15	174	9/27
Köll.	7,15	64	3	7,5	10	16	215	5/7
Karb.	6,73	53	4	7,5	11,5	24,5	158	12/29
Humm.	6,73	60	4	9	9	18	176	11/20
Uhl	6,62	58	3	7	13	18	192	1/6
Wagn.	7,25	62	2	7	10	19	184	6/14
Durl.	6,73	59	4	10	12	15	145	6/19
Krau.	7,62	62	2,5	8	10,5	17	139	3/7
Kley.	6,16	57	4	8	13	18	125	6/17
Ober.	8,13	52	3,5	9,5	14	21	183	2/6
Bied.	6,83	62	4,5	7,5	11	15	190	5/18
Fran.	8,23	55	3	9	13	20	258	3/14

Tab. IV Pulsfrequenz in Schläge/min. vor und nach
der Behandlung des Kollektivs mit Propranolol
(Durchschnittswerte von drei Tagen vor der
Behandlung sowie Durchschnittswerte von drei
Tagen vor Abschluß der Behandlung).
Dosierung des D,L-Propranolols als Dociton^R
in mg.

	Pulsfrequenz		Dosierung
	vor	nach	
Gien.	100	88	3 x 20
Gart.	88	68	3 x 20
Proh.	100	80	3 x 40
Kuhn.	84	75	3 x 40
Rein.	80	80	3 x 40
Tief.	96	86	3 x 20
Köll.	90	80	3 x 40
Karb.	70	70	3 x 20
Humm.	70	70	3 x 40
Uhl	72	72	3 x 20
Wagn.	80	60	3 x 20
Durl.	83	80	3 x 20
Krau.	93	86	3 x 20
Kley.	115	86	3 x 20
Ober.	90	80	3 x 20
Bied.	83	88	3 x 20
Fran.	90	86	3 x 20
$\bar{m}$	87	79	
$\bar{s}$	11	6	

1. Glukose

Der Abfall der Serumglukose nach Glukoseinjektion erfolgt vor Propranololbehandlung schneller als danach, wobei die Werte von der 45. bis 65. Minute schwach signifikant unter denen nach Propranololbehandlung liegen. Die Nüchternserumglukose lag mit 93 mg% vor Propranolol und mit 93 mg% nach Propranolol auf gleicher Höhe. Einen sehr viel deutlicheren Einblick in die Veränderung der Glukoseassimilation gewährt die Berechnung des k_G -Wertes. Der Glukoseassimilationskoeffizient bezeichnet diejenige Menge an Glukose in % des Ausgangswertes, die zur Zeit, da die Glukose auf die Hälfte gesunken ist, pro Minute aus dem Serum verschwindet.

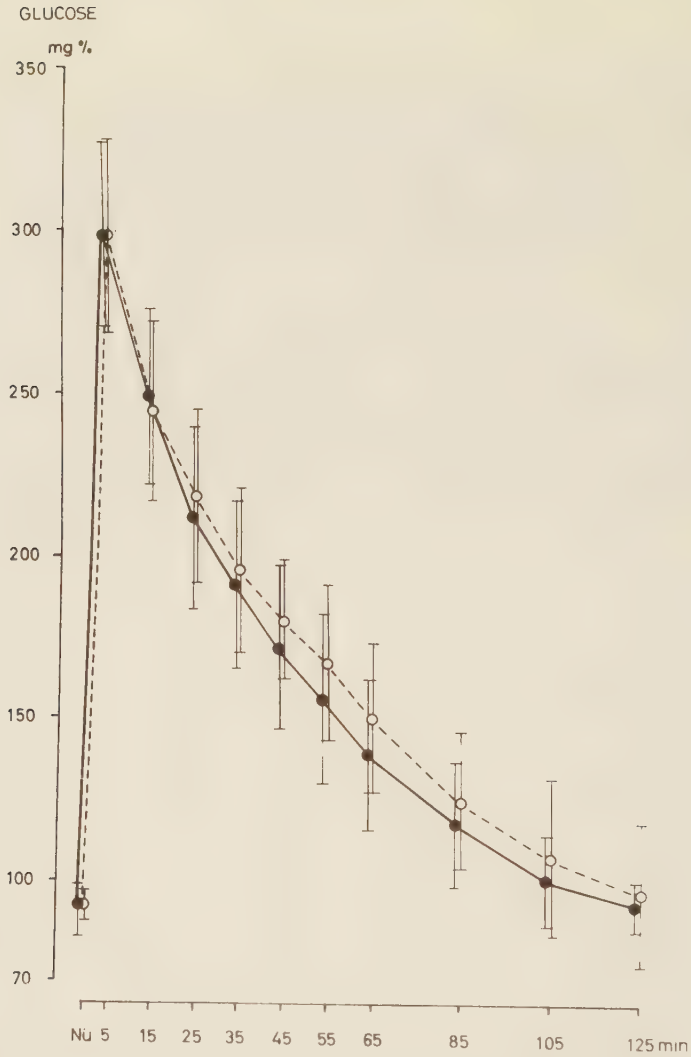


Abb. 6: Verhalten der Serumglukose nach i.v.
Glukosebelastung: Vor Propranolol (●—●),
nach Propranolol (o----o).

Tab. V Werte der Serumglukose vor Behandlung des Kollektivs mit Propranolol in mg% nach i.v. Glukosebelastung.

	N ⁰	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	93,8	325,4	269,3	235,1	209,1	188,3	176,5	148,6	122,7	106,8	90,3
Gart.	97,4	368,6	321,7	299,3	274,0	249,8	239,2	212,6	173,2	137,8	109,2
Proh.	79,9	266,8	---	198,5	171,9	162,8	149,7	141,7	123,6	---	104,5
Kuhn.	95,5	276,1	231,2	205,5	197,2	167,8	158,2	131,7	127,0	117,4	97,7
Rein.	84,6	280,5	245,0	199,0	185,5	169,0	150,8	137,8	121,8	109,4	---
Tief.	93,1	288,3	231,9	209,5	183,4	162,7	145,7	130,8	99,5	88,8	84,0
Woll.	91,3	317,3	261,6	180,5	163,5	138,4	122,2	108,6	95,7	85,4	92,4
Karb.	93,9	289,8	239,5	219,3	202,6	190,1	172,7	160,4	138,5	118,2	---
Humm.	84,5	352,4	264,8	227,5	197,1	166,8	146,7	120,1	93,8	81,4	83,1
Uhl	105,6	304,9	258,1	227,9	205,8	187,0	162,5	153,7	126,2	104,9	94,1
Wagn.	107,3	284,3	249,0	203,6	184,5	177,2	164,9	143,1	117,8	104,7	94,0
Durl.	87,3	248,5	201,2	166,2	141,4	124,1	110,9	103,6	90,5	85,7	86,9
Krau.	80,8	276,2	231,4	200,6	179,1	171,5	155,2	136,6	107,8	93,7	87,2
Kley.	96,0	303,9	238,3	203,3	182,1	161,1	142,7	136,0	112,9	109,0	100,8
Ober.	108,3	304,7	264,6	291,3	186,4	161,3	146,9	130,9	116,5	109,5	104,0
Bied.	106,3	304,0	260,1	225,9	206,3	179,8	163,8	142,5	116,5	104,1	96,5
Fran.	78,2	275,8	207,6	193,4	174,6	159,2	145,5	128,4	107,3	95,3	87,2
m	93,2	298,2	248,5	211,6	190,9	171,6	156,1	139,2	118,2	101,6	93,4
s	9,5	29,3	27,1	28,4	26,7	25,6	26,1	23,1	19,2	14,1	7,8

Tab. VI Werte der Serumglukose nach Behandlung des Kollektivs mit Propranolol in mg% nach i.v. Glukosebelastung.

	N ¹	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	88,9	314,9	251,3	233,2	228,2	200,5	182,4	168,5	135,8	---	104,5
Gart.	96,0	331,8	284,8	262,9	241,8	216,7	210,0	184,8	138,1	113,0	90,3
Proh.	104,6	278,0	252,8	232,9	213,2	186,7	188,6	177,8	160,2	156,0	155,6
Kuhn.	105,8	302,0	264,0	233,3	210,7	203,1	183,4	169,7	146,8	121,0	113,4
Rein.	100,0	308,1	252,3	225,6	201,0	187,4	172,6	157,6	132,2	112,5	101,0
Tief.	77,6	300,0	248,0	210,7	---	160,7	151,9	131,5	95,8	85,3	82,2
Köhl.	87,4	276,4	226,8	213,4	166,7	179,0	154,4	141,3	114,5	97,5	85,9
Karb.	97,5	282,2	221,0	186,7	181,7	172,0	163,2	154,7	140,0	121,0	108,6
Humm.	90,0	302,6	219,3	---	181,2	158,6	139,8	123,4	102,6	85,5	85,3
Uhl	96,5	367,0	315,0	279,0	239,5	196,8	215,8	174,5	138,4	107,0	96,0
Wagn.	94,0	262,4	238,1	211,5	197,4	182,4	170,9	159,3	133,7	161,8	107,1
Durl.	82,2	282,2	207,7	186,9	166,3	155,1	134,2	122,5	105,1	87,0	79,0
Krau.	87,7	292,5	232,5	201,1	184,9	164,0	137,4	119,2	90,2	79,6	81,8
Kley.	88,4	267,0	213,8	175,8	159,4	114,4	---	112,5	99,4	97,4	93,0
Ober.	110,7	349,4	283,6	250,0	226,7	203,0	182,3	174,0	148,0	130,3	---
Fran.	83,5	263,0	226,1	192,6	180,6	160,2	139,7	135,3	112,0	93,1	87,4
Bied.	100,0	268,4	226,1	207,4	188,3	170,2	156,9	142,6	114,6	99,2	89,7
m	93,6	296,5	245,0	219,0	196,8	180,3	167,8	150,0	125,6	108,5	97,6
s	8,7	30,3	28,0	27,7	26,3	18,6	24,3	22,5	20,7	24,1	18,0

Die k_G -Werte können in 5 Gruppen unterteilt werden (42)

1. Erhöhte k_G -Werte über 2,95
2. Normale k_G -Werte 1,1 bis 2,95
3. Zwischenbereich 0,98 bis 1,1
4. Erniedrigte k_G -Werte unter 0,98
ohne Glykosurie = latenter Diabetes (asymptomatisch)
5. Mit Glykosurie = manifest diabetisch

Bei dieser Untersuchung fällt der mittlere k_G -Wert mit 1,10 unter die Gruppe 3, d.h. er befindet sich im Durchschnitt in einem Zwischenbereich, der weder einer diabetischen noch einer normalen Stoffwechsellaage zuzuordnen ist. Nach Behandlung des Patientenkollektivs mit Propranolol verändert sich der k_G -Wert zur latent diabetischen Seite hin. Er fällt mit 0,934 unter die Gruppe 4. Diese Veränderung ist mit einem $p < 0,01$ signifikant. (Im t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben)

Die Glukosetoleranz lag vor Propranololbehandlung bei 4 Patienten im Norm-, bei 7 Patienten im Zwischen- und bei 6 Patienten im diabetischen Bereich. Nach Propranolol veränderte sich das Bild dahingehend, daß drei Patienten im Norm-, 4 im Zwischen- und 10 im diabetischen Bereich zu finden waren.

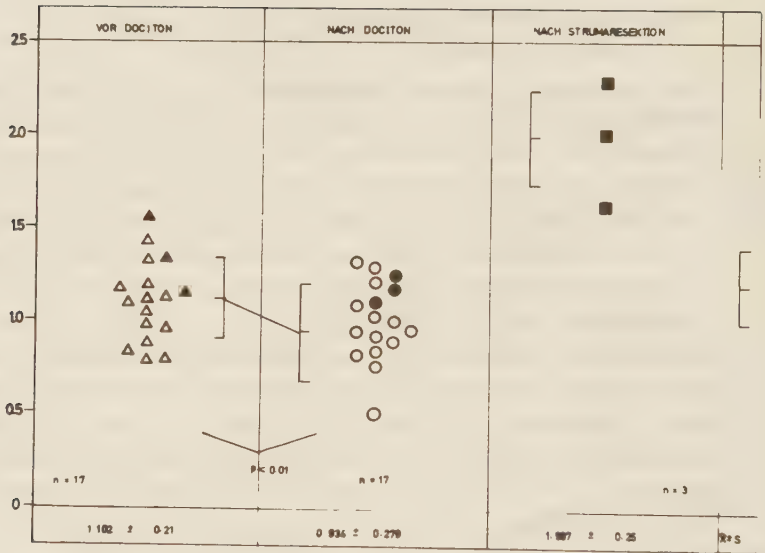


Abb. 7 Glukoseassimilationskoeffizienten
des Kollektivs vor und nach Behandlung
mit Propranolol, sowie der drei
Patienten, die strumareseziert wurden.

Tab. VII Glukoseassimilationskoeffizienten des Kollektivs vor und nach Behandlung des Kollektivs mit Propranolol, sowie der drei Patienten, die strumareseziert wurden.

	<u>vor Propranolol</u>	<u>nach Propranolol</u>	<u>nach Struma- resektion</u>
Gien.	1,131	0,810	
Gart.	0,797	0,882	
Proh.	0,831	0,732	
Kuhn.	1,121	0,855	
Rein.	1,099	0,913	
Tief.	1,166	1,166	
Köll.	1,311	0,953	
Karb.	0,791	0,456	
Humm.	1,551	1,148	2,037
Uhl	1,057	1,241	
Wagn.	0,886	0,779	
Durl.	1,336	1,073	2,282
Krau.	0,981	1,315	
Kley.	1,141	1,270	1,617
Ober.	1,414	0,999	
Bied.	1,178	0,920	
Fran.	0,959	1,040	
$\bar{m}$	1,102	0,934	1,996
$\bar{s}$	0,210	0,279	0,250

2. Insulin

Der Unterschied im Verlauf der beiden Insulin-Kurven (Abb. 8) ist bis zur 5. Minute schwach signifikant. (Im t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben ergibt sich für den Nüchternwert $p < 0,025$, für den 5-Minuten-Wert $p < 0,05$). Danach gleichen sich die Kurven einander an. Auffällig ist der Wiederanstieg des Seruminsulins von der 35. zur 45. Minute. Vor Propranolol dagegen fällt das Seruminsulin kontinuierlich bis zur 125. Minute ab. Die Seruminsulinwerte nach Propranolol liegen von der 45. bis zur 65. Minute über dem Wert der 35. Minute. Dieser Anstieg fällt mit dem Zeitraum zusammen, zu dem die Glukosewerte nach Propranololgabe signifikant höher als vor der Behandlung mit Propranolol liegen. Die Nüchternwerte des immunologisch meßbaren Insulins lagen vor Propranolol bei 23,5, nach Propranolol bei 20,1. Trotz der zahlenmäßig geringen Differenz ergibt sich im t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben eine Signifikanz von $p < 0,025$. Die Werte wurden in 11 Fällen gesenkt durch die Propranololbehandlung, in 3 Fällen lagen sie gleich nach der Behandlung mit Propranolol und in weiteren 3 Fällen lagen sie höher nach der Behandlung.

Die maximale Ausschüttung nach 5 Minuten lag vor Propranolol bei $140 \pm 86 \mu\text{E/ml}$ Insulin, nach Propranolol wurde ein Mittelwert von $113 \pm 68 \mu\text{E/ml}$ Insulin ermittelt. Die Differenz ergab eine Signifikanz von $p < 0,05$.

INSULIN

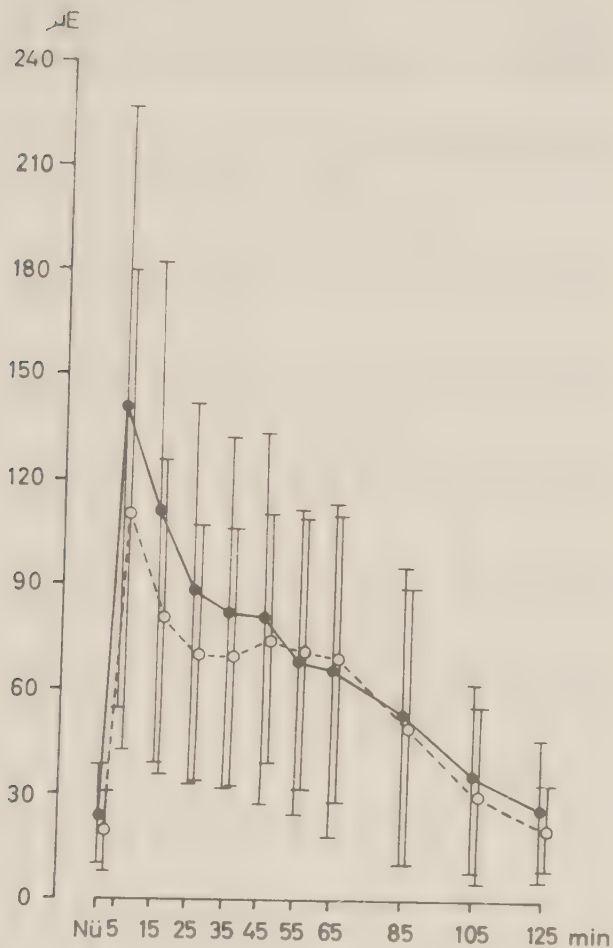


Abb. 8: Verhalten des radioimmunologisch meßbaren
Insulins im Serum nach i.v. Glukosebelastung:
 Vor Propranolol (● — ●),
 nach Propranolol (o ---- o).

Tab. VIII Werte des radioimmunologisch meßbaren Insulins im Serum in $\mu\text{E/ml}$ nach i.v. Glukosebelastung vor Behandlung des Kollektivs mit Propranolol.

	NH	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	11,0	320,0	460,0	210,0	160,0	160,0	130,0	118,0	93,0	50,0	44,0
Gart.	40,0	94,0	104,0	100,0	140,0	200,0	150,0	152,0	121,0	92,0	52,0
Proh.	21,0	52,0	--	46,0	46,5	45,0	38,5	36,0	27,5	--	22,0
Kuhn.	49,0	280,0	220,0	205,0	210,0	190,0	175,0	185,0	145,0	110,0	60,5
Rein.	26,5	175,0	115,0	78,0	77,0	80,0	42,0	70,0	52,0	34,5	--
Tief.	5,0	59,0	74,0	45,5	28,5	28,0	27,5	18,0	15,0	10,0	13,0
Köll.	35,0	90,0	62,0	55,5	56,0	51,0	52,0	33,0	25,0	21,0	21,0
Karb.	28,0	190,0	101,0	92,0	128,0	102,0	88,0	78,0	56,0	46,0	--
Humm.	19,0	215,0	135,0	115,0	78,0	77,0	72,0	50,0	90,0	26,5	16,0
Uhl	5,0	60,0	38,0	29,0	33,5	42,0	45,0	44,0	33,5	13,5	14,0
Wagn.	9,0	21,0	23,0	23,0	24,0	25,5	24,5	23,5	17,5	17,0	14,5
Durl.	51,0	510,0	175,0	128,0	79,0	57,0	47,0	15,5	12,0	00,0	3,0
Krau.	37,0	100,0	77,0	80,0	80,0	89,0	84,0	82,0	56,0	44,0	22,0
Kley.	9,5	130,0	96,0	71,0	57,0	42,5	33,0	22,0	4,5	00,0	2,0
Ober.	76,0	260,0	295,0	300,0	310,0	255,0	220,0	210,0	115,0	85,0	62,0
Bied.	24,0	108,0	90,0	91,0	73,0	64,0	51,0	55,0	30,0	19,0	21,5
Fran.	6,8	96,0	49,0	50,0	50,0	55,0	44,0	38,0	21,5	12,5	8,4
$\bar{m}$	23,5	140,6	110,7	88,7	82,5	81,7	68,9	66,8	53,1	30,4	25,8
$\bar{s}$	14,9	86,5	72,2	53,2	50,1	53,3	44,1	48,0	43,2	27,5	20,7

Tab. IX Werte des radioimmunologisch meßbaren Insulins
im Serum in $\mu\text{E/ml}$ nach i.v. Glukosebelastung
nach Behandlung des Kollektivs mit Propranolol.

	NÜ	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	4	170	130	105	105	96	102	93	50		26
Gart.	41	71	83	102	121	150	140	145	110	50	53
Proh.	16	29	51	48	58	61	49	48	34	28	30
Kuhn.	42	235	200	175	155	150	160	155	130	84	43
Rein.	26	140	130	90	86	94	98	127	82	56	36
Tief.	14	160	96	66	55	45	50	34	16	12	14
Köll.	21	64	46	43	37	45	41	37	29	12	14
Karb.	13	53	51	62	40	62	35	39	31	27	26
Humm.	10	220	130	110	90	78	68	56	33	26	20
Uhl	11	39	23	21	19	38	29	26	18	16	10
Wagn.	13	33	24	24	23	24	25	21	15	15	15
Durl.	52	230	107	92	68	64	56	68	49	3	1
Krau.	30	90	79	80	93	94	92	89	62	52	24
Kley.	10	103	55	45	40	--	--	10	9	1	1
Ober.	61	300	350	340	295	295	250	185	125	84	--
Bied.	10	84	63	68	90	79	82	70	41	23	18
Fran.	7	92	53	48	36	46	37	38	22	14	5
$\bar{m}$	20,1	113,3	82,6	71,2	69,8	75,1	71,0	69,8	50,0	31,5	22,3
$\bar{s}$	13,9	68,4	45,9	37,5	36,9	36,0	39,4	41,9	39,3	25,4	13,7

Verdeutlichen lässt sich das Zusammenspiel von Insulininkretion und Glukoseassimilation durch die Berechnung eines Insulinempfindlichkeitskoeffizienten.

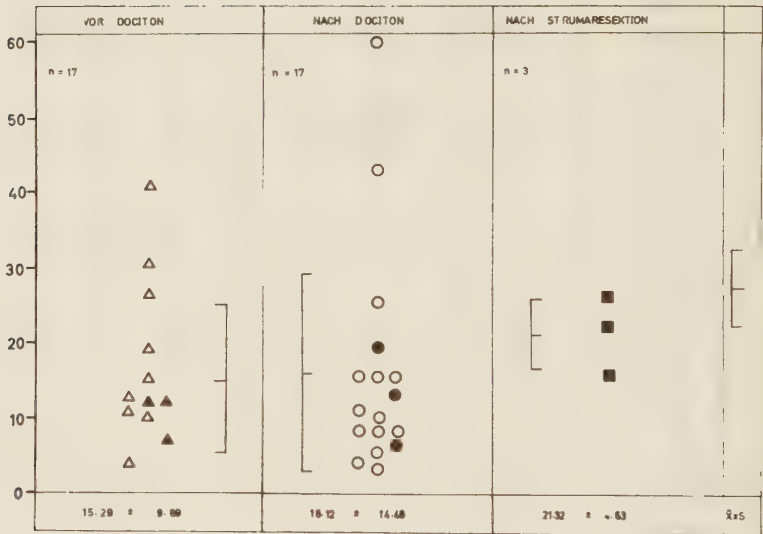


Abb. 9 Verhalten der Insulinempfindlichkeitskoeffizienten vor und nach Propranololbehandlung.

Vor Propranolol liegt der Durchschnitt der Insulinempfindlichkeitskoeffizienten bei 15,29, was im Vergleich zu den durchschnittlichen Empfindlichkeitskoeffizienten (Norm) zwischen 20 und 40 erniedrigt ist. Nach Behandlung mit Propranolol verändert sich die Insulinempfindlichkeit auf 16,12 mg/mE. Für diese Differenz kann keine Signifikanz ermittelt werden.

Tab. X Insulinempfindlichkeitskoeffizient (I_{eff}) (mg/mE)
des Kollektivs vor und nach Behandlung des
Kollektivs mit Propranolol sowie der drei
Patienten, die strumareseziert wurden.

	<u>vor Propranolol</u>	<u>nach Propranolol</u>	<u>nach Strumaresektion</u>
Gien.	3,746	4,972	
Gart.	7,938	10,230	
Proh.	20,076	15,702	
Kuhn.	4,259	4,647	
Rein.	10,924	8,172	
Tief.	19,944	11,994	
Köll.	30,251	25,252	
Karb.	6,950	7,882	
Humm.	12,164	6,890	15,073
Uhl	26,141	60,383	
Wagn.	41,689	43,711	
Durl.	6,407	12,901	26,145
Krau.	13,355	15,152	
Kley.	12,303	19,056	22,744
Ober.	5,227	3,315	
Bied.	15,650	8,926	
Fran.	11,434	14,898	
$\bar{m}$	15,294	16,122	21,320
$\bar{s}$	9,890	14,481	4,630

3. Nicht veresterte Fettsäuren

Wie aus der Abb. 10 zu ersehen ist, ergibt sich bei dem Verlauf des Spiegels der NFS im Serum nach Glukosebelastung vor und nach Gabe von Propranolol nur ein geringer Unterschied. Eine Signifikanz im t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben besteht erst bei der 105. und 125. Minute, was auf einen verlangsamten Wiederanstieg der NFS schließen läßt. Die Nüchternspiegel der NFS betrugen vor Propranolol $589 \pm 163 \mu \text{Val/l}$ im Durchschnitt. Nach einem kurzen Anstieg, wahrscheinlich auf Grund der durch die Injektion ausgelösten Adrenalinausschüttung, kommt es zu einem steilen Abfall der NFS. Nach Propranolol liegen die Nüchternwerte der NFS niedriger als zuvor ($543 \pm 163 \mu \text{Val/l}$), eine Differenz, für die keine Signifikanz im t-Test zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben ermittelt werden konnte. Der NFS-Nadir⁺ befindet sich vor Propranolol in 1 Fall bei der 45. Minute, in 4 Fällen bei der 55. Minute, in 4 Fällen bei der 65. Minute, in 7 Fällen bei der 85. Minute und in 1 Fall bei der 105. Minute. Nach Propranolol liegt der NFS-Nadir in 2 Fällen bei der 45. Minute, in 4 Fällen bei der 55. Minute, in 5 Fällen bei der 65. Minute, in 4 Fällen bei der 85. Minute und in 2 Fällen bei der 105. Minute.

⁺ Nadir - arabischen Ursprungs, Fußpunkt, Richtung senkrecht nach oben, Gegenpunkt des Zenits an der Himmelkugel (Brockhaus)

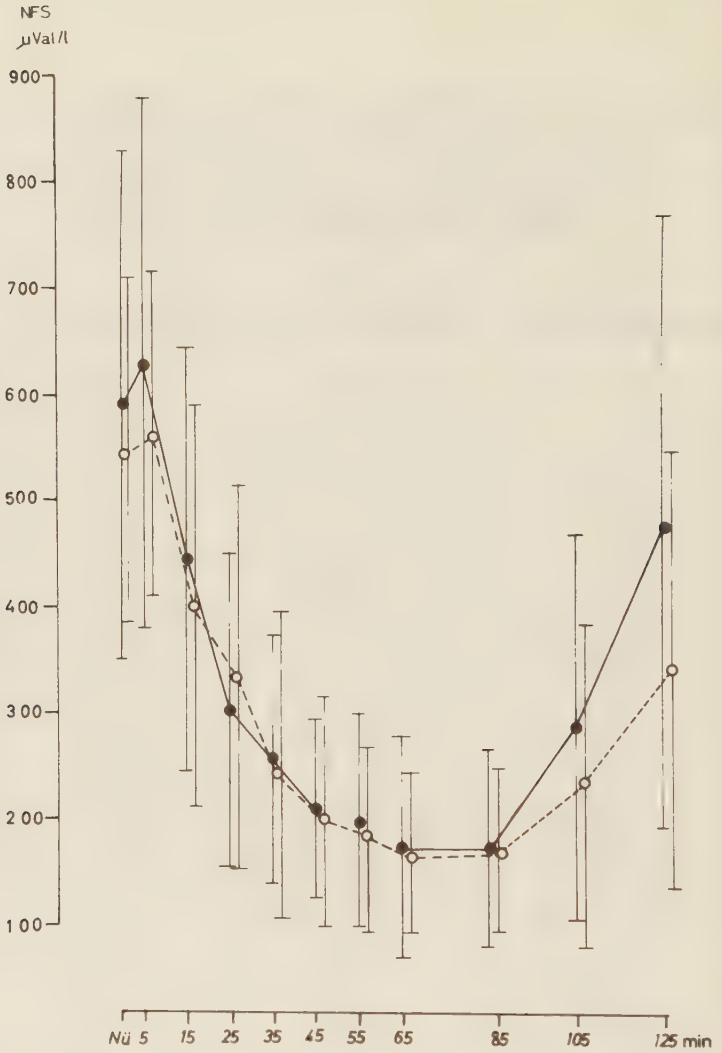


Abb. 10: Verhalten des Spiegels der NFS im Serum nach i.v. Glukosebelastung:

Vor Propranolol (● — ●),

Nach Propranolol (○ - - - ○).

Tab. XI Werte der nicht veresterten Fettsäuren im Serum (NFS) vor Behandlung des Kollektivs mit Propanolol in $\mu\text{Val/l}$ nach i.v. Glukosebelastung.

	N ⁰	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	553,7	499,9	503,7	446,0	332,0	323,0	314,4	236,1	242,1	276,7	346,1
Gart.	219,1	245,3	268,2	--	327,3	263,5	135,5	27,8	123,5	56,3	106,4
Proh.	577,1	621,0	--	499,5	457,7	304,3	421,0	456,2	580,4	--	--
Kuhn.	871,2	907,6	715,7	481,3	378,5	311,5	281,8	226,8	204,1	211,7	312,1
Rein.	526,5	--	367,4	186,4	166,7	136,4	209,7	139,4	49,9	130,3	--
Tief.	528,5	506,4	353,7	156,8	104,9	97,6	56,8	74,7	74,7	135,0	315,3
Köll.	205,0	234,0	179,5	179,5	--	169,2	147,7	185,3	302,5	637,4	773,2
Karb.	970,0	1020,4	476,6	235,6	174,5	138,6	78,3	40,9	31,5	67,1	--
Humm.	567,7	564,1	365,2	155,8	121,8	106,8	93,5	104,1	154,2	308,7	630,0
Uhl	890,6	990,5	862,0	611,4	480,5	371,5	343,9	289,6	325,8	476,3	1007,5
Wagn.	652,6	520,0	465,0	305,4	262,0	149,0	159,7	90,7	82,2	95,2	109,3
Durl.	240,8	306,2	213,1	198,0	174,0	197,3	195,5	193,7	173,3	199,8	325,2
Krau.	272,2	419,2	225,8	187,5	184,4	172,0	156,5	154,1	199,3	250,8	273,8
Kley.	758,3	875,2	440,0	211,1	185,5	187,1	172,0	150,4	223,1	600,7	884,7
Ober.	603,4	789,2	595,1	417,4	287,5	219,9	195,1	201,7	101,7	355,4	--
Bied.	921,7	883,0	792,1	415,3	328,2	311,0	293,9	286,6	281,0	451,9	810,4
Fran.	670,7	679,3	279,6	149,3	157,2	112,3	110,7	94,4	81,4	183,8	551,3
m	589,8	628,9	443,8	302,3	257,6	210,0	198,1	173,7	173,0	285,0	473,2
s	240,3	251,6	201,1	146,8	113,3	84,5	98,2	103,8	91,5	178,4	288,6

Tab. XII Werte der nichtveresterten Fettsäuren im Serum (NFS) nach Behandlung des Kollektivs mit Propranolol in $\mu\text{Val/l}$ nach i.v. Glukosebelastung.

	NFS	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	593,7	558,3	593,7	595,1	538,2	482,8	406,0	327,6	311,5	--	378,2
Gart.	439,1	424,4	437,3	410,0	259,1	162,6	114,4	56,4	19,8	12,6	18,2
Proh.	615,3	593,9	583,0	648,8	607,5	431,1	241,1	215,5	230,2	504,6	651,6
Kuhn.	811,8	605,4	562,0	564,3	303,7	266,4	228,5	200,3	176,7	154,6	274,0
Rein.	504,4	462,7	204,0	168,2	131,1	127,3	122,6	110,5	124,1	142,0	258,2
Tief.	491,9	422,8	153,7	95,0	81,2	87,0	64,1	34,2	26,0	30,9	115,5
Köhl.	313,5	529,8	222,2	208,4	177,6	167,5	188,0	188,0	205,8	356,2	546,9
Karb.	708,9	895,3	757,4	476,6	288,5	183,7	124,3	168,4	54,3	81,7	124,9
Humm.	429,8	446,8	233,5	--	102,7	93,5	85,0	87,8	161,2	353,3	553,7
Uhl	754,4	815,2	722,0	500,1	369,6	291,5	327,7	252,3	251,5	307,7	609,5
Wagn.	270,4	340,2	313,1	206,6	187,8	186,9	167,0	181,7	179,6	173,2	200,5
Darl.	311,0	339,3	239,0	224,8	209,7	199,0	183,0	169,6	172,4	228,2	224,8
Krau.	387,3	484,4	229,6	164,5	154,3	132,5	130,8	144,3	163,9	211,9	305,8
Kley.	553,3	599,3	238,7	171,1	172,7	120,3	140,0	140,6	236,4	529,5	703,6
Ober.	751,3	767,7	557,6	491,3	382,6	209,5	256,6	279,6	230,6	299,8	--
Bied.	700,0	678,4	493,4	285,3	210,1	170,9	158,0	157,2	179,3	188,0	278,9
Fran.	604,9	601,2	230,8	133,0	121,6	123,7	113,0	--	205,8	127,3	185,2
$\bar{m}$	543,6	562,6	400,3	333,8	252,9	207,3	181,8	169,7	172,4	231,7	339,5
$\bar{s}$	164,0	154,1	191,8	181,2	144,6	108,6	88,6	75,2	76,7	146,5	204,2

Setzt man die Nüchternwerte der NFS = 100 %, um allein die Veränderung der NFS-Konzentrationen unter der Insulinwirkung während der Glukosebelastung zur Darstellung zu bringen, so ergibt sich eine signifikante Differenz der beiden Mittelwerte aus verbundenen Stichproben nur noch bei der 125. Minute.

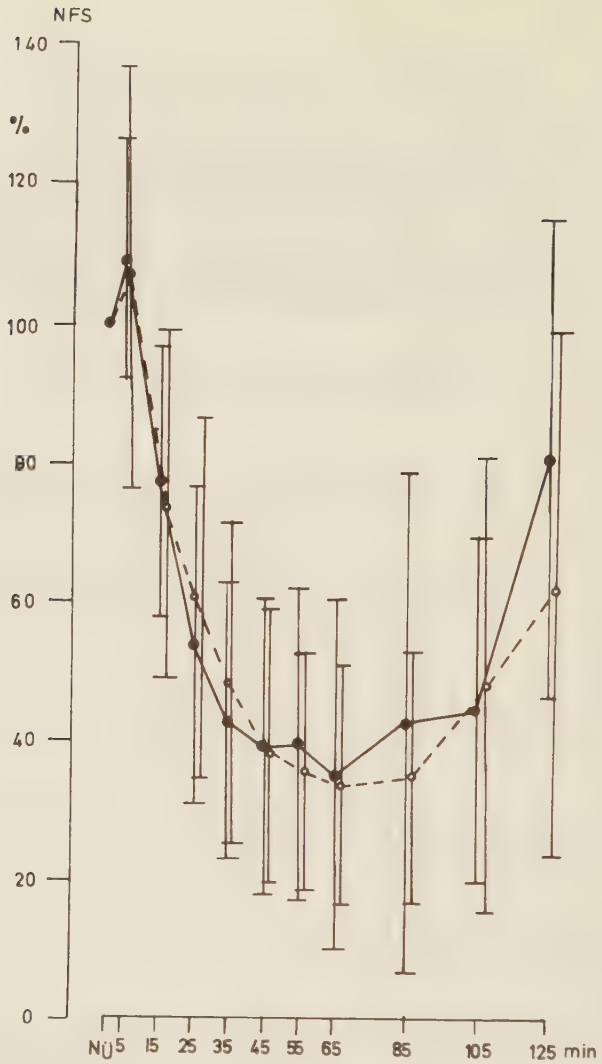


Abb. 11: Verhalten des Spiegels des NFS im Serum nach i.v. Glukosebelastung ausgedrückt in % des Nüchternwertes (Nüchternwert=100%):
Vor Propranolol (o—o),
Nach Propranolol (o---o).

Tab. XIII Werte der nichtveresterten Fettsäuren im Serum (NFS) in % des Nüchternwertes vor Behandlung des Kollektivs mit Propranolol nach i.v. Glukosebelastung.

	Nr	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	100,0	90,3	91,0	80,6	60,0	58,2	56,7	42,5	43,8	50,0	62,4
Gart.	100,0	112,1	122,3	--	149,4	120,2	61,7	12,3	56,3	25,6	48,4
Proh.	100,0	108,6	--	86,6	79,3	52,4	73,7	79,1	100,6	--	--
Kuhn.	100,0	104,2	82,2	55,1	43,3	35,8	32,2	26,1	23,3	24,2	35,7
Rein.	100,0	--	69,8	35,4	31,7	25,9	39,9	26,5	9,5	24,6	--
Tief.	100,0	95,7	66,8	29,7	19,7	18,5	10,8	14,2	14,2	25,4	59,7
Köll.	100,0	114,0	87,5	87,5	--	82,5	72,1	90,4	147,5	310,8	377,0
Karb.	100,0	105,2	49,0	24,3	18,0	14,3	8,1	4,1	3,1	6,8	--
Humm.	100,0	99,4	64,2	27,3	21,3	18,7	16,5	18,2	27,2	54,4	110,9
Uhl	100,0	111,1	96,8	68,7	54,0	41,6	38,5	32,4	36,6	53,5	113,0
Wagn.	100,0	79,7	71,3	46,8	40,0	22,9	24,5	13,9	12,6	14,5	16,6
Durl.	100,0	127,1	88,6	82,3	72,2	81,8	81,2	80,3	72,0	83,0	135,1
Krau.	100,0	153,8	82,8	68,7	67,8	63,0	57,5	56,5	73,2	92,0	100,4
Kley.	100,0	115,2	58,1	27,9	24,5	24,7	22,7	19,7	29,3	87,0	116,7
Ober.	100,0	130,7	98,5	69,2	47,7	36,3	32,2	33,3	33,3	58,8	--
Bied.	100,0	95,7	86,0	45,1	35,5	33,6	31,9	31,0	30,5	49,0	88,6
Fran.	100,0	101,3	41,7	22,3	23,5	16,6	16,4	14,1	12,2	27,4	82,2
m	100,0	109,1	77,1	53,5	42,5	39,1	39,8	35,1	42,6	44,2	80,7
s	000,0	17,0	19,5	23,2	19,6	21,7	22,5	25,4	36,5	25,2	34,9

Tab. XIV Werte der nichtveresterten Fettsäuren im Serum (NFS) in % des Nüchternwertes nach Behandlung des Kollektivs mit Propranolol nach i.v. Glukosebelastung.

	Nt	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	100,0	94,1	100,0	100,3	90,7	81,2	68,4	55,2	52,5	--	63,6
Gart.	100,0	96,7	99,6	93,4	59,0	37,0	26,1	12,7	4,4	2,9	4,0
Proh.	100,0	96,5	94,7	105,3	98,6	70,1	39,2	35,0	37,3	82,0	105,9
Kuhn.	100,0	74,6	69,1	69,4	37,3	32,7	28,0	24,7	21,8	19,0	33,8
Rein.	100,0	91,6	47,6	33,2	26,0	25,1	24,2	21,8	24,5	29,6	51,1
Tief.	100,0	85,8	31,1	19,2	16,4	17,7	13,1	6,8	5,3	6,3	23,5
Köll.	100,0	168,8	70,7	66,5	56,7	53,3	59,8	59,8	65,7	113,5	174,4
Karb.	100,0	126,3	106,7	67,1	40,7	25,8	17,4	23,6	7,7	11,4	17,5
Humm.	100,0	104,0	54,4	--	23,9	21,6	19,8	20,2	37,4	82,1	128,7
Uhl	100,0	108,1	95,6	66,3	49,0	38,5	43,3	33,5	33,2	40,8	80,7
Wagn.	100,0	125,9	115,8	76,3	69,5	69,0	61,8	67,2	66,3	64,1	74,0
Durl.	100,0	109,0	76,9	72,3	67,3	64,0	58,9	54,6	55,3	73,3	72,3
Krau.	100,0	125,0	59,2	42,4	39,9	34,1	33,7	37,1	42,2	54,1	78,8
Kley.	100,0	108,2	43,0	30,8	31,1	21,6	--	25,3	42,6	95,6	127,1
Ober.	100,0	102,1	74,1	65,3	50,8	27,9	34,2	37,1	30,6	39,7	--
Bied.	100,0	96,8	70,5	40,8	30,1	24,3	22,6	22,5	25,5	26,9	25,6
Fran.	100,0	99,3	38,0	22,0	20,1	20,3	18,7	--	34,0	21,0	30,5
m	100,0	106,1	73,3	60,6	47,6	39,2	35,5	33,5	34,4	47,6	61,1
s	000,0	30,5	24,7	26,0	23,2	19,8	17,2	16,8	18,4	33,0	37,8

4. Glycerin

Für die Nüchtermglycerinwerte ergibt sich ein Durchschnitt vor Behandlung mit Propranolol von $183,6 \pm 71,1$ μ Mol/l. Nach Propranololbehandlung war der mittlere Nüchternwert auf 162 ± 60 abgesunken. Diese Differenz ist nicht signifikant. ($p < 0,1$ im t-Test) Für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben ergaben sich im weiteren Verlauf der Kurve, mit Ausnahme der 15. Minute von der 5. bis zur 125. Minute, immer deutlicher werdende signifikante Differenzen. (5': $p < 0,025$ / 25': $p < 0,05$ / 35': $p < 0,05$ / 45': $p < 0,05$ / 55': $p < 0,0125$ / 65': $p < 0,05$ / 85': $p < 0,01$ / 105': $p < 0,0005$ / 125': $p < 0,0005$)

GLYCERIN

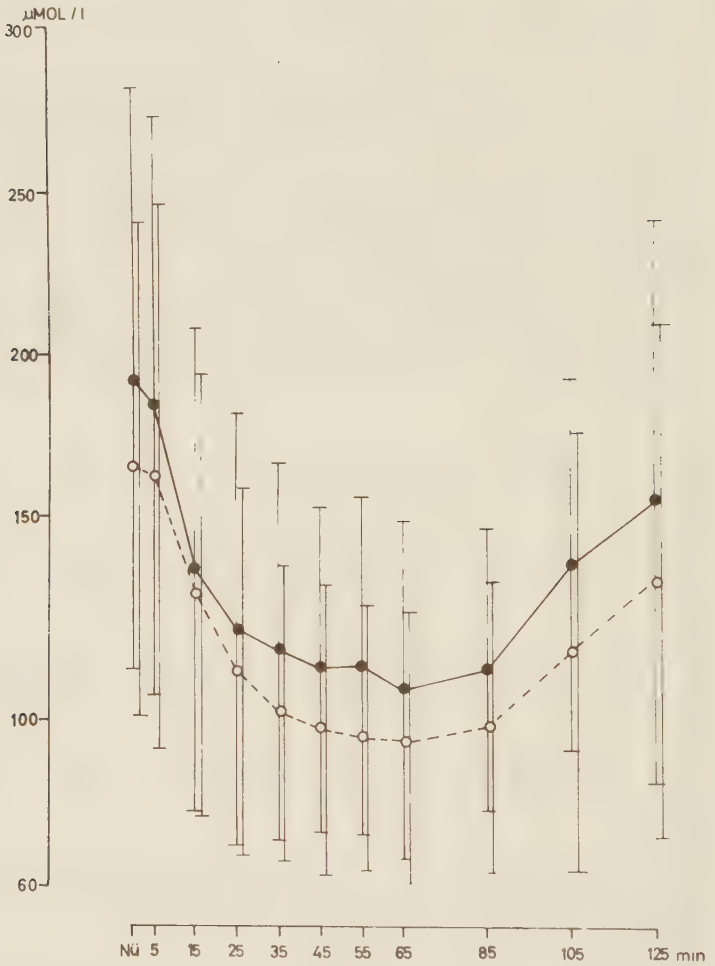


Abb. 12: Verhalten des Spiegels des freien Glycerins
im Serum nach i.v. Glukosebelastung:
Vor Propranolol (● — ●),
Nach Propranolol (o --- o).

Tab. XV Werte des freien Glycerins im Serum in $\mu\text{Mol/l}$ vor Behandlung des Kollektivs mit Propranolol nach i.v. Glukosebelastung.

	N ⁰	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.											
Gart.	316,3	285,8	220,1	205,4	176,7	--	151,7	170,2	151,7	147,1	134,1
Frch.	224,8	366,3	--	232,2	163,7	169,3	188,7	194,2	271,9	--	317,3
Kühn.	211,8	228,5	189,6	164,7	168,4	158,2	163,7	150,8	146,2	150,8	--
Rein.	181,3	216,5	143,4	129,5	133,2	119,3	136,0	134,1	128,5	196,1	--
Tief.	101,8	127,7	94,3	86,0	78,6	78,9	85,1	77,7	59,2	91,6	112,9
Köll.	103,6	98,1	74,0	71,2	62,9	87,9	86,9	86,9	131,4	185,9	185,0
Karb.	259,0	298,8	219,2	187,8	159,1	160,0	123,0	119,3	113,8	124,9	--
Humm.	226,6	208,1	177,6	164,7	152,6	149,8	135,0	145,2	160,0	198,9	227,9
Uhl	207,2	207,2	152,7	111,9	129,5	125,8	124,9	126,7	125,8	169,3	234,0
Wagn.	255,3	217,4	192,4	175,8	163,7	152,6	150,7	148,0	126,7	127,7	120,3
Durl.	57,4	48,1	40,7	40,7	41,6	43,4	44,4	42,5	47,2	40,7	52,7
Krau.	84,1	67,5	58,3	57,4	50,0	53,7	47,1	55,6	71,7	74,9	86,0
Kley.	130,4	132,3	81,4	69,3	63,8	59,2	59,2	59,2	84,2	136,1	143,4
Ober.	161,9	172,9	131,4	118,4	121,2	115,6	111,9	109,2	111,0	149,9	--
Bied.	254,4	221,1	203,5	131,4	133,2	126,7	126,8	122,1	148,0	169,3	242,4
Fran.	161,9	133,2	85,1	94,4	80,4	87,0	81,4	79,6	83,3	97,1	136,9
m	213,6	208,2	140,1	142,6	129,6	127,8	125,0	123,7	129,9	145,4	168,0
s	122,6	108,2	64,3	79,3	66,1	61,1	59,5	59,6	58,9	54,9	58,8

Tab. XVI Werte des freien Glycerins im Serum in $\mu\text{Mol/l}$ nach Behandlung des Kollektivs mit Propranolol nach i.v. Glukosebelastung.

	N ⁰	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	300,6	265,4	231,2	97,1	90,6	186,8	74,0	62,9	68,4	--	56,4
Proh.	262,7	302,4	221,0	155,4	124,8	97,1	118,4	100,8	174,8	261,7	276,5
Kuhn.	216,4	203,5	159,1	150,7	116,5	113,7	104,5	104,5	94,0	108,2	125,8
Rein.	231,2	186,8	151,7	148,0	145,2	156,3	128,5	124,8	145,7	162,8	202,5
Tief.	123,0	109,1	106,3	104,5	95,3	97,1	96,2	92,5	82,3	81,4	115,6
Köhl.	144,3	136,9	112,8	98,0	104,5	82,3	94,3	109,1	103,6	111,0	144,3
Karb.	262,7	264,5	247,9	179,4	135,0	105,4	126,7	127,6	121,1	127,6	129,5
Humm.	142,4	179,4	123,9	--	127,6	120,2	109,1	109,1	126,7	186,8	223,8
Uhl	175,7	169,0	131,5	112,8	110,0	108,2	105,4	98,0	100,8	123,0	181,3
Wagn.	115,6	108,2	105,4	96,2	93,4	86,9	66,6	95,2	88,8	77,7	86,9
Durl.	51,8	62,9	63,8	37,0	30,5	25,9	28,6	29,9	29,6	38,8	31,4
Krau.	80,4	69,3	54,5	47,1	47,1	38,8	36,1	37,0	50,8	49,9	67,3
Kley.	96,2	97,1	61,9	58,2	49,9	45,3	45,3	70,3	114,7	107,3	--
Ober.	226,6	239,5	197,9	190,5	164,6	161,7	145,2	149,6	196,5	144,3	
Bied.	166,5	172,9	136,9	117,4	112,8	113,7	111,9	117,4	123,9	127,6	145,2
Fran.	115,6	109,1	80,4	74,9	69,3	68,4	64,7	62,9	66,6	59,2	69,3
Gart.	159,1	166,5	138,7	112,9	107,3	96,2	101,7	91,5	85,1	100,8	94,4
$\bar{m}$	162,0	160,5	130,8	112,2	102,2	98,2	96,0	93,5	98,8	117,2	133,5
$\bar{s}$	60,7	66,5	54,1	44,7	35,8	35,2	32,1	32,7	35,1	53,6	63,0

Setzt man die Nüchternwerte des Glycerins gleich 100 %, um allein die Veränderung der Glycerin-Konzentrationen unter der Insulinwirkung während der Glukosebelastung zur Darstellung zu bringen, so verläuft die Kurve nach Propranolol zwar noch unter der vor Propranololbehandlung, für den Unterschied im Verlauf der beiden Kurven kann im t-Test für die Differenzen zweier Mittelwert aus verbundenen Stichproben jedoch keine Signifikanz ermittelt werden.

GLYCERIN

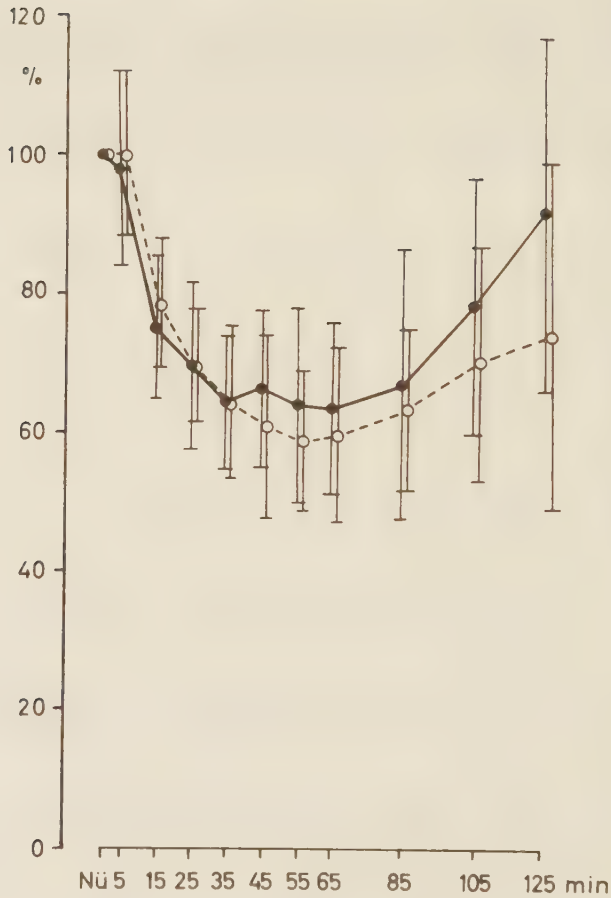


Abb. 13: Verhalten des Spiegels des freien Glycerins im Serum nach i.v. Glukosebelastung ausgedrückt in % des Nüchternwertes (Nüchternwert = 100%)
Vor Propranolol (● — ●),
Nach Propranolol (○ --- ○).

Tab. XVII Werte des freien Glycerins in % des Nüchternwertes vor Behandlung des Kollektivs mit Propranolol nach i.v. Glukosebelastung.

	n ^o	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.											
Gart.	100,0	90,3	69,6	64,9	55,8	--	47,9	53,8	47,9	46,4	43,0
Proh.	100,0	162,9	--	103,2	72,8	75,3	84,0	86,4	120,9	--	141,1
Rein.	100,0	119,4	79,1	71,4	73,5	65,8	75,0	73,9	70,9	108,2	--
Kuhn.	100,0	107,8	89,5	77,7	79,5	74,7	77,3	71,2	69,0	71,2	--
Tief.	100,0	125,4	92,6	84,5	77,2	86,4	83,6	76,4	58,2	90,0	110,9
Köll.	100,0	94,6	71,4	68,7	60,7	84,8	83,9	83,9	126,8	179,5	178,5
Karb.	100,0	115,4	84,6	72,5	61,4	61,8	47,5	46,1	43,9	48,2	--
Humm.	100,0	91,8	78,4	72,7	67,3	66,1	59,6	64,1	70,6	87,8	120,4
Uhl	100,0	100,0	73,7	54,0	62,6	60,7	60,3	61,2	60,7	81,7	112,9
Wagn.	100,0	85,1	75,4	68,8	64,1	59,8	59,1	57,9	49,6	50,0	47,1
Darl.	100,0	83,9	71,0	71,0	72,6	75,8	77,4	74,2	82,2	70,9	91,9
Krau.	100,0	80,2	62,2	68,1	59,3	63,7	56,0	66,0	84,6	89,0	102,1
Kley.	100,0	101,4	62,4	53,2	48,9	45,4	45,4	45,4	64,5	104,4	109,9
Ober.	100,0	106,9	81,1	73,1	74,9	71,4	69,1	67,5	68,6	92,6	--
Bied.	100,0	86,9	80,0	51,6	52,4	59,8	49,4	48,0	58,2	66,5	95,3
Fran.	100,0	82,3	52,6	58,3	49,7	53,7	50,3	49,4	51,4	60,0	84,6
$\bar{m}$	100,0	100,3	73,6	68,7	63,6	64,2	63,0	62,5	68,3	79,9	101,8
$\bar{s}$	000,0	22,3	11,9	13,9	11,9	13,7	15,2	14,8	24,4	33,7	37,7

Tab. XVIII Werte des freien Glycerins in % des Nüchternwertes nach Behandlung des Kollektivs mit Propranolol nach i.v. Glukosebelastung.

	Nü	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Gien.	100,0	88,2	76,8	32,2	30,2	62,2	24,5	20,8	22,8	--	18,8
Gart.	100,0	104,7	87,2	70,9	67,4	60,4	63,9	57,5	53,4	63,4	59,3
Proh.	100,0	115,2	84,5	59,2	47,4	36,8	45,1	38,4	66,6	99,5	105,3
Kuhn.	100,0	94,0	73,4	69,7	53,7	52,6	48,3	48,3	42,4	50,0	58,0
Rein.	100,0	80,7	65,5	64,0	62,8	67,5	55,5	54,0	62,7	70,3	87,6
Tief.	100,0	88,6	86,5	85,0	77,4	78,8	78,2	75,2	66,8	66,2	93,8
Köhl.	100,0	94,9	78,1	67,8	72,3	57,0	65,4	75,5	71,8	76,8	100,0
Karb.	100,0	100,6	94,4	68,2	51,3	40,0	48,1	48,6	46,0	48,6	49,3
Humm.	100,0	125,8	87,0	--	89,5	84,3	76,5	76,5	88,9	131,2	157,2
Uhl	100,0	91,1	74,7	64,0	62,5	61,6	60,0	55,8	57,4	69,9	103,2
Wagn.	100,0	93,6	91,1	83,1	80,8	75,1	57,5	82,4	76,7	67,1	75,1
Darl.	100,0	121,3	123,1	71,3	58,8	50,0	55,2	57,0	57,0	75,0	60,6
Krau.	100,0	85,8	67,6	58,3	58,3	48,0	44,7	45,7	63,0	61,9	85,8
Kley.	100,0	100,9	64,3	60,6	51,8	47,0	47,0	73,1	109,3	111,4	--
Ober.	100,0	105,6	87,2	84,1	72,7	71,4	64,1	66,0	51,3	63,7	--
Bied.	100,0	103,9	82,1	70,6	67,8	68,2	67,1	70,6	74,3	76,7	87,1
Fran.	100,0	94,3	69,6	64,8	59,9	59,1	56,0	54,3	57,5	49,5	59,9
III	100,0	100,1	78,4	69,5	64,7	60,8	59,1	59,6	63,1	70,1	74,1
S	000,0	12,2	9,7	8,4	11,3	13,3	10,0	12,8	11,8	17,0	25,0

5. Korrelation zwischen NFS, Insulin und Glycerin

In der Abbildung 14 kommt der antilipolytische Effekt des Insulins zur Darstellung. Mit der Insulinausschüttung geht sowohl vor, als auch nach Propranololbehandlung ein initialer Anstieg der NFS einher. Der Abfall der NFS und des Glycerins verlaufen von der 5. bis zur 65. Minute vor und nach Propranolol parallel (diese Parallelität tritt deshalb auf, weil die NFS zum Glycerin im Verhältnis 3 zu 1 aufgetragen wurden). Wird eine bestimmte Insulinkonzentration unterschritten, so steigen NFS und Glycerin wieder steil an. Diese Insulinkonzentration ist vor und nach Propranolol dieselbe. Der auffälligste Befund an dieser Abbildung 14 ist der, daß sich das Verhältnis der NFS zu Glycerin nach Propranololbehandlung gegenüber vorher verschieb. Der Nadir liegt für die NFS vor und nach Propranolol bei der 85. Minute, für das Glycerin bei der 65. Minute.

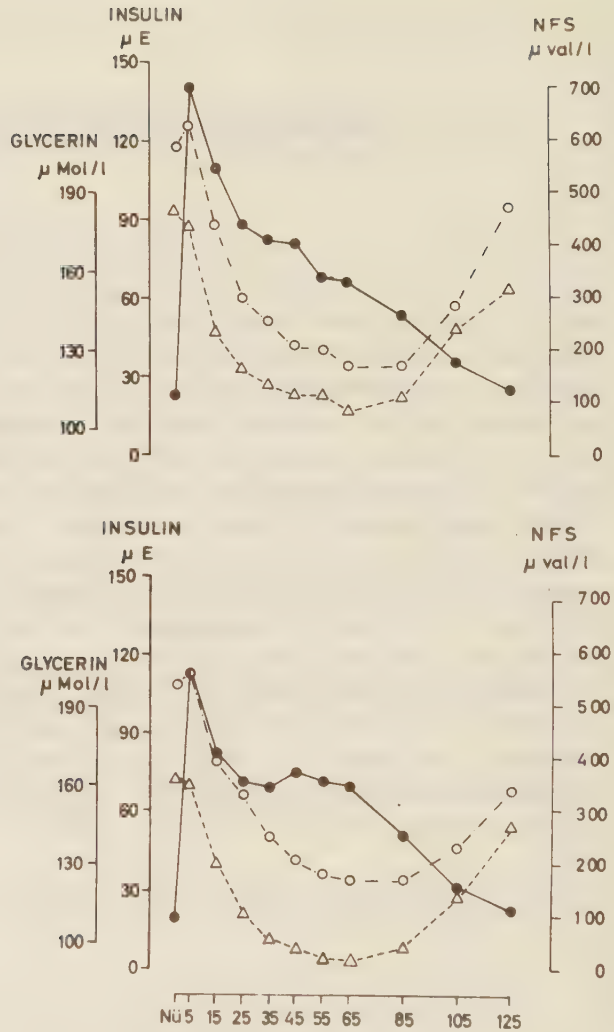


Abb. 14: Korrelation zwischen Insulin, NFS und Glycerin nach i.v. Glukosebelastung
 Vor Propranolol (oben)
 Nach Propranolol (unten)
 Insulin (●—●), NFS (○-.-○)
 Glycerin (△---△).

6. Zusammenfassung der Befunde nach Strumaresektion

a) Glukose

Bereits die Nüchternwerte der Serumglukose liegen deutlich unter denen vor der operativen Behandlung (89 mg% bzw. 87 mg% zu 76 mg%). Die Kurve für die Glukosewerte nach Strumaresektion verläuft deutlich unter jenen Kurven vor der Operation. Nach Strumaresektion verbessert sich der k_G -Wert auf 1,987, nachdem er vorher für diese 3 Patienten bei 1,34 (vor Propranolol) bzw. bei 1,16 (nach Propranolol) lag.

b) Insulin

Der Verlauf der Insulinkurve nach Strumaresektion verhielt sich folgendermaßen:

Die Kurve des Insulins zeigte einen steilen Abfall von der 5. zur 25. Minute und einen weniger steilen von der 25. zur 85. Minute. Mit der 85. Minute ist im Gegensatz zum präoperativen Zustand der Nüchternwert bereits wieder erreicht. Die Insulinunterempfindlichkeit, die vor der Operation vorlag, ist verschwunden. Die höchsten Insulinwerte weisen die Patienten vor der Propranololbehandlung, die niedrigsten nach Strumaresektion auf. Die Werte nach Propranololbehandlung lagen dazwischen.

Für die drei Patienten ergab sich im Durchschnitt eine Verbesserung des Insulinempfindlichkeitskoeffizienten von 10,9 vor Propranolol bzw. 12,9 nach Propranolol auf 21,3 nach Strumaresektion.

c) NFS

Für das Verhalten der NFS sind zwei Unterschiede nach der Operation gegenüber vorher zu erkennen. Erstens ein etwas verzögerter und nicht so steiler Abfall der NFS, zum andern ein früherer Nadir der NFS.

d) Glycerin

Die Werte des freien Glycerin lagen nach Strumaresektion über denen vor der Operation. Auf Grund der großen Streuung erscheint es uns unmöglich, dieses Ergebnis zu verwerten.

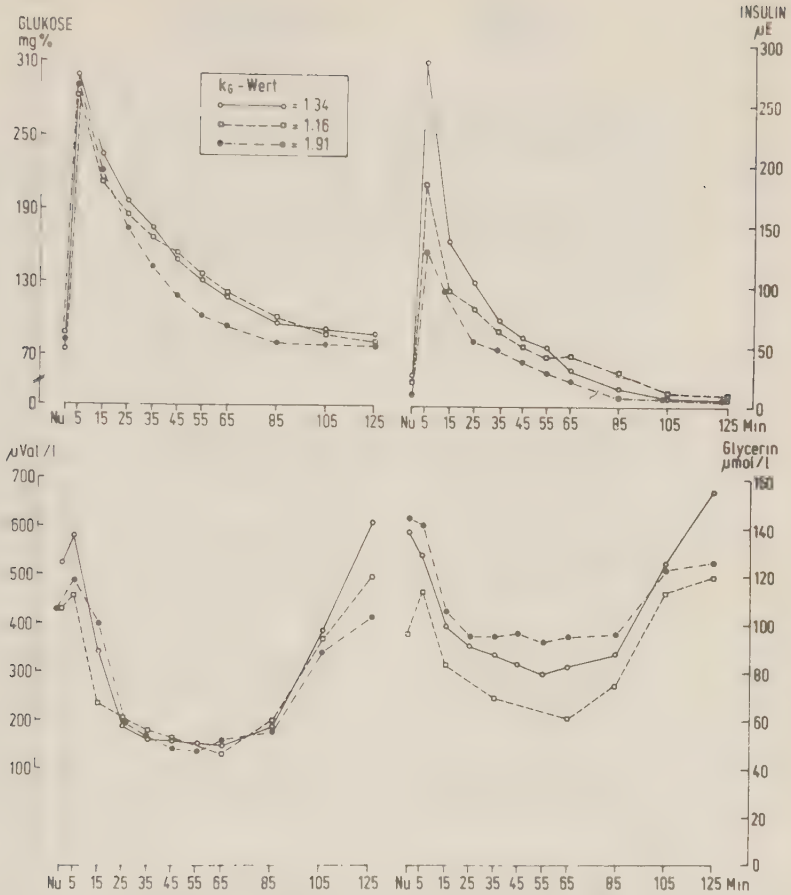


Abb. 15: Vergleich der Glukose-, Insulin-, NFS- und Glycerinwerte bei drei hyperthyreoten Patienten vor und nach Propranololbehandlung, sowie nach Strumaresektion.

Vor Propranolol (○—○),
 Nach Propranolol (○---○),
 Nach Strumaresektion (●-.-●).

Tab. XIX

Werte der Glukose, des radioimmunologisch meßbaren Insulins, der nichtveresterten Fettsäuren und des freien Glycerins im Serum, für die drei Patienten, die nach Strumaresektion nochmals einer i.v.-Glukose unterzogen wurden. (Glukose in mg%, Insulin in μ E/ml, NFS in μ Val/l, Glycerin in μ Mol/l)

<u>Glucose</u>											
	Nt	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Kley.	75,9	293,0	241,7	198,9	170,1	146,8	125,1	117,6	93,6	86,9	88,5
Humm.	72,8	273,1	212,3	167,8	134,9	110,8	97,5	89,9	77,8	78,1	73,1
Darl.	78,8	303,5	226,8	161,2	131,8	106,4	89,4	78,1	78,6	82,1	85,7
$\bar{m}$	75,9	289,9	226,9	175,9	144,5	121,3	104,0	95,2	83,4	82,4	82,6
<u>Insulin</u>											
	Nt	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Kley.	5,6	98,0	80,0	47,0	38,0	35,0	22,0	25,0	9,0	6,1	6,0
Humm.	9,6	180,0	130,0	65,0	59,5	40,0	25,0	24,5	9,2	14,0	14,0
Darl.	11,8	122,0	82,0	52,0	46,5	40,5	42,0	27,0	17,5	12,5	10,5
$\bar{m}$	9,0	133,0	97,2	54,7	48,0	38,5	29,7	25,5	11,9	10,9	10,2

Tab. XIX - Fortsetzung -

	<u>N F S</u>										
	Nt	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Kley.	491,4	525,7	408,4	179,6	139,1	129,5	124,1	145,0	156,5	210,5	411,9
Humm.	482,5	506,3	429,8	203,9	172,0	144,5	125,6	162,0	198,5	469,0	467,0
Durl.	323,2	435,4	364,4	196,3	175,4	148,4	149,2	162,0	181,6	357,2	355,2
m	432,3	488,5	400,8	193,3	162,1	140,9	133,0	156,4	178,1	345,5	414,0

1
65
1

	<u>Glycerin</u>										
	Nt	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'
Kley.	151,7	140,6	92,5	77,7	69,3	71,8	75,9	79,6	75,9	94,4	104,5
Humm.	188,7	172,0	145,2	139,7	135,9	134,1	129,5	134,1	141,5	190,6	163,7
Durl.	94,4	115,6	81,4	72,2	84,2	84,2	74,0	71,2	71,2	84,2	94,4
m	144,9	142,8	106,3	96,5	96,5	96,5	93,1	95,1	96,1	123,0	120,8

IV. Diskussion

1. Glukosestoffwechsel

a) Über eine gehäufte Herabsetzung der Glukosetoleranz bei der Hyperthyreose, wie sie in dieser Untersuchung vorliegt, sind sich die meisten Autoren einig (21-31, 43-46). Allerdings schwanken die prozentualen Angaben über die Häufigkeit. Auch kann ein deutlicher Unterschied, bedingt durch verschiedene Arten des Glukosetoleranztestes, gefunden werden. Anscheinend wird nach oraler Belastung öfters eine gestörte Glukosetoleranz gefunden als nach intravenöser Glukosebelastung (28). Macho und Andreani fanden im Gegensatz zu den obigen Autoren gegenüber einem Normalkollektiv keinen signifikanten Unterschied des k_G -Wertes nach i.v. Glukosebelastung bei hyperthyreoten Patienten (47+48). Der Nüchternblutzucker lag in den Untersuchungen von Dieterle (29) und Bachmaier (30) bei der Hyperthyreose signifikant über den Werten des gesunden Vergleichskollektivs.

b) Die Wirkungsweise von Betarezeptorenblockern auf den Glukosestoffwechsel ist gekennzeichnet durch sehr verschiedenartige Ergebnisse in den bisher vorliegenden Untersuchungen. Es wurde immer wieder über hypoglykämische Zustände unter dem Einfluß von Betarezeptorenblockern berichtet, und zwar sowohl bei Normalpatienten als auch bei Diabetikern (49 + 50). Es handelt sich dabei immer um eine verstärkte Wirkung auf eine insulininduzierte Hypoglykämie.

Brown und Byer (51 + 52) fanden bei Ratten eine verstärkende Wirkung des Propranolol auf die insulininduzierte Hypoglykämie. Abramson (53) stellte fest, daß

es sich dabei um eine verlangsamte Rückkehr zu normalen Blutzuckerwerten handelt. Er nimmt deshalb an, daß durch die Betarezeptorenblocker die Glykogenolyse vermindert ist. Ähnlich zu bewerten sind die Ergebnisse von Berk et al (54). Sie fanden bei Hunden Hypoglykämien unter intravenöser Propranololbehandlung und deuteten diese als Hemmung der Glykogenolyse. In Übereinstimmung fand Bewsher (55), daß die Blutzuckerwerte nach Belastung unter Betarezeptorenblockade deutlich unter den Nüchternwerten vor Beginn der Belastung liegen. Eine Verbesserung der Glukosetoleranz dürfte demnach über eine etwaige potenzierende Wirkung des Propranolols auf die Insulinwirkung nicht zu erwarten sein. Es stehen jedoch andere Mechanismen zur Diskussion (siehe unten), die eine Verbesserung der Glukosetoleranz möglich erscheinen ließen.

Schließlich fanden Allison et al (56) keinen Effekt von Propranolol auf die Glukosetoleranz bei der Hyperthyreose und Irsigler (57) beim Diabetes. In in-vitro-Versuchen wurde durch Propranolol eine Hemmung der Insulinwirkung auf die Glukoseaufnahme der Zelle festgestellt, woraus auf eine enge Nachbarschaft für den Rezeptor des Insulins und des Betarezeptors in der Zellmembran geschlossen werden kann (58). Daraus darf jedoch eine eventuelle Hemmwirkung des Propranolols auf die Glukoseaufnahme und damit auf die Glukosetoleranz in vivo auf Grund der hohen Konzentrationen an Propranolol in den in vitro-Versuchen kaum angenommen werden.

- c) In unseren Versuchen haben wir in Übereinstimmung mit den meisten Autoren eine herabgesetzte Glukosetoleranz bei der Hyperthyreose gesehen. Außerdem fanden wir über der Norm liegende Werte für die Nüchternserumglukose. Als Veränderung nach Propranolol konnten wir im Gegensatz

zu Allison (56) eine Verschlechterung der Glukosetoleranz anhand der k_G -Werte ($p < 0,01$) feststellen. Bereits im Verlauf des Glukoseabfalls zeigten sich schwach signifikante Unterschiede, wobei die Kurve vor Propranolol- unter der nach Propranololbehandlung verlief. Auffallend ist die Veränderung des k_G -Wertes insofern, als sie von einem Zwischenbereich der weder dem normalen noch diabetischen zuzuordnen ist, in einen diabetischen Bereich hin abgeleitet. Als mögliche Deutung dieses Befundes erscheint uns eine schwach signifikante Verringerung der Insulinausschüttung bei gleichbleibender Insulinempfindlichkeit. Eine Interferenz zwischen Propranolol und dem Insulinrezeptor für die Glukosepermeabilität (58) erscheint sehr unwahrscheinlich, da sie unter diesen Umständen die Insulinempfindlichkeit hätte verschlechtern müssen. Ob die verringerte Insulinausschüttung, vor allem während der ersten 5 Minuten, als suffizient genug angesehen werden kann, um die Verminderung der Glukosetoleranz nach sich zu ziehen, muß offenbleiben.

2. Insulin

a) Bei der Hyperthyreose wurde ein erhöhtes Nüchterninsulin und auch eine vermehrte Insulinausschüttung auf Glukosestimulation hin gemessen (29,30). Außerdem scheinen die Höchstwerte des immunologisch meßbaren Insulins früher als normal erreicht zu werden, d.h. die Schilddrüse vermag den Zeitpunkt der maximalen Ausschüttung zu beeinflussen.

b) In zahlreichen Arbeiten ist in der letzten Zeit ein klareres Bild der adrenergen Stimulation bzw. der Hemmung der Insulinausschüttung entstanden. In diesen

Untersuchungen war es möglich, auch für die Wirkung des adrenergen Systems an der Betazelle des Pankreas eine regulatorische Wirkung nachzuweisen, wobei der Alpharezeptor eine Hemmung der Insulinsekretion vermittelt, während der Betarezeptor stimulierend wirkt (63-66). Dabei wird der Adenylzyklase eine entscheidende Rolle eingeräumt. Durch Betarezeptoren-Stimulation kann eine Erhöhung der zyklischen AMP-Konzentration erzielt werden.

Während die Alpharezeptoren-Stimulation in der Betazelle das Gegenteil bewirkt (59).

Eine Stimulation der Insulinsekretion durch Erhöhung des zyklischen AMP, bzw. eine Hemmung durch seine Herabsetzung, ist für viele Spezies nachgewiesen (60 + 61). Als Beweis für die betaadrenerge Stimulation der Insulinausschüttung wurde verständlicherweise auch die Blockierung der Betarezeptoren herangezogen (62). Bei gesunden Normalpatienten wurde die Insulinantwort auf Stimulation durch Glukose signifikant durch Propranolol gehemmt. Als Beweis, daß diese Wirkung durch verminderte zyklische AMP Konzentration bedingt war, kann die Durchbrechung des Effekts mit Aminophyllin, einem Hemmer der Phosphordiesterase, welche das zyklische 3'5' AMP in 5' AMP umwandelt, angesehen werden. Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Autoren erhoben (63 - 66). Es konnte außerdem nachgewiesen werden, daß sowohl beim Menschen, als auch beim Hunde die sulfonylharnstoff-induzierte Insulinsekretion durch Betarezeptorenblocker herabzusetzen war (67,68). Auf die basale Insulinsekretion jedoch scheint weder die Alpha- noch die Beta-Stimulation einzuwirken (65, 56, 69). Es liegen aber auch widersprechende Befunde vor, wonach der Insulinanstieg nach i.v. Glukosebelastung durch Propranolol nicht zu hemmen war. (56)

- c) In den von uns erhobenen Befunden bei der Hyperthyreose fanden wir eine geringgradige Hemmung der Insulinausschüttung bis zur 35. Minute. Die Nüchterninsulinspiegel waren dabei zwar jeweils wenig, aber dennoch mit großer Regelmäßigkeit gesenkt, so daß sich im t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte eine deutlichere Signifikanz ergab als nach 5 Minuten. Da jedoch die Basissekretion bei Normalpatienten nicht zu beeinflussen ist (56, 65, 69), könnte daraus auf einen erhöhten betaadrenergen Antrieb der Insulinsekretion bei der Hyperthyreose geschlossen werden. Die Hemmung der Insulinsekretion, die nach den oben erwähnten Literaturstellen zu erwarten wäre, trat nur geringfügig ein. Ob dies ein Spezifikum der Hyperthyreose ist oder auf die Dosierung bzw. die Art der Verabreichung zurückgeführt werden muß, bleibt dahingestellt. Die Kinetik der Insulinkurve wies Besonderheiten auf. Wie bei Bachmaier und Dieterle (29, 30) wurde der Nüchterninsulinspiegel bei den hyperthyreoten Patienten nach i.v. Glukosebelastung erst bei der 125. Minute wieder erreicht. Nach Propranolol ergab sich das gleiche Bild. Allerdings kam es im Verlauf der Kurve zu einem Wiederanstieg des Insulinspiegels. Dies muß als eine Art Durchbrechung der zu postulierenden Propranololwirkung angesehen werden, die am ehesten noch für die 5. Minute ($p < 0,05$) angenommen werden darf. Anscheinend waren die insulinstimulierenden Wirkungsmechanismen stark genug. Von uns wurde in dieser Hinsicht nur die Glukose gemessen, die im Zeitraum zwischen der 45. und 55. Minute schwach signifikant über den Werten vor Propranololbehandlung lag.

3. Fettstoffwechsel

a) Im Fettstoffwechsel der Hyperthyreose werden von den meisten Autoren zwei wesentliche Unterschiede gegenüber der Norm beobachtet: Einmal erhöhte Nüchternspiegel der NFS (70,71) und zum andern ein steilerer Abfall derselben auf die Wirkung eines antilipolytischen Agens hin. Daraus wird allgemein auf eine erhöhte Umsatzrate der NFS bei der Hyperthyreose geschlossen (30,72-75). Für die erhöhten Nüchternspiegel wird von Hynie et al. eine Aktivierung der Lipase im Fettgewebe bei der Hyperthyreose verantwortlich gemacht, wobei keine Vermehrung der Lipase in diesem Gewebe vorliegen soll (76).

b) Isoproterenol, eine spezifisch beta-adrenerge Substanz, hat die stärkste lipolytische Wirkung im Fettgewebe (77). In einer Vielzahl von Versuchen wurde nachgewiesen, daß die Wirkung der Katecholamine auf das Fettgewebe allein durch betarezeptorenblockierende Substanzen zu hemmen ist (78 - 83, 86). Die starke lipolytische Wirkung dieser Verbindungen, gemessen am Anstieg der NFS, wurde durch Betarezeptorenblockade ausgeschaltet. Es besteht demnach kaum ein Zweifel, daß die Lipolyse, die durch Katecholaminantrieb verursacht ist, mit Propranolol gehemmt werden kann. Anscheinend ist die vermittelnde Substanz, wie für so viele Hormonwirkungen das zyklische 3'5' AMP. Diese Verbindung wurde als "second messenger" bezeichnet (84) und scheint ein Lipasesystem zu aktivieren (84-88, 77). Andererseits soll die Freisetzung der NFS nicht allein von der Aktivität der Lipase, sondern auch von der Verfügbarkeit der Glukose für ihre Reesterifikation mit

alpha-Glycerophosphat abhängig sein (88). Die Katecholaminwirkung besteht wiederum in einer Aktivierung der Adenylzyklase, worauf aus der Vermehrung des zyklischen AMP in der Zelle geschlossen wurde. Die Erhöhung der zyklischen AMP-Konzentration war durch Betarezeptorenstimulation zu erzielen (89). Es war auch möglich durch das Dibutyl-Derivat des zyklischen AMP (DCAMP), welches die Zellmembran in in vitro-Versuchen durchdringen kann (im Gegensatz zum typischen AMP), die gleiche Wirkung zu erzielen. Im Gegensatz zu Love (90) fanden andere Autoren, daß die lipolytische Wirkung der Polypeptidhormone nicht über die Betarezeptoren abläuft, da durch ihre Blockade keine Hemmung der durch diese Hormone induzierten Lipolyse erzielt werden konnte (84, 77, 91). Auch für physiologische Phasen, in denen eine verstärkte Lipolyse vorliegt, konnte keine Hemmung derselben durch Betarezeptorenblockade erzielt werden. So fand Pinter et al. (92,93) nur einen geringen nicht signifikant senkenden Effekt auf die Basal-Freisetzung der NFS im Hungerzustand, woraus er den Schluß zieht, daß der Betarezeptor kein letzter Rezeptor für die Vermittlung der Lipolyse der verschiedenen adipokinetischen Hormone darstellt. Auch war Propranolol nicht im Stande, die Basislipolyse bei in vitro Versuchen mit Ratten zu hemmen (94). Irsigler et al. fanden einen Abfall der NFS und des Glycerins nach Propranololinfusion bei Diabetikern und Normalpatienten (57). Sandhofer et al. (95) fanden eine signifikante Senkung der NFS bei Normalpatienten, nicht aber bei hyperthyreoten Patienten. Ebenfalls eine Senkung der NFS und des freien Glycerins nach i.v. Gaben von Propranolol konnten

Eggstein et al. nachweisen (83). Diese Befunde stehen im Gegensatz zu denen von Pinter et al. (siehe oben) (92,93). Während Sandhofer et al. feststellen konnten, daß die Betarezeptorenblocker die erhöhte Umsatzrate der NFS bei der Hyperthyreose nicht beeinflussen und sie auch kaum durch Propranolol gesenkt werden konnten, fanden Bray et al. (96) bei thyreoidektomierten Ratten eine sehr viel geringere Freisetzung von NFS auf Katecholaminstimulation hin als vor Entfernung der Schilddrüse. Sandhofer folgert, daß der erhöhte Fettstoffwechsel auf einem vom adrenergen System unabhängigen Mechanismus beruht. Bray dagegen nimmt eine potenzierende Wirkung der Schilddrüsenhormone auf die Katecholamine an. Die Untersuchungen von Hofmann und Krick (97) unterstützen diese Annahme, denn sie konnten jüngst am isolierten Rattenfettgewebe mit Trijodthyronin die adrenalininduzierte Lipolyse um ein vielfaches steigern. Bei der insulininduzierten Hypoglykämie blieb nach Propranololgaben der Wiederanstieg der NFS aus. Demnach scheinen die Katecholamine die entscheidende gegenregulatorische Wirkung auf die insulininduzierte Antilipolyse zu haben (53). Östmann et al. fanden einen verringerten delta-adrenergen Antrieb im subkutanen Fettgewebe hypothyreoter Patienten, d.h. eine Hemmung des Triglyceridabbaues. Nach Behandlung von hypothyreoten Fettgewebs-Spendern mit Schilddrüsenhormonen fiel diese Hemmung weg. Er schloß daraus, daß die Schilddrüsenfunktion den Transport der Energie als NFS vom Fettgewebe über die adrenergen Rezeptoren modifiziere (98). Über die antilipolytische Wirkungsweise des Insulins, die nach i.v. Glukosebelastung durch die Insulinstimulation eintritt, liegen ebenfalls eine Reihe von Arbeiten vor. Butcher et al. (99) fanden eine

antilipolytische Wirkung des Insulins in Gegenwart wie auch in Abwesenheit von Glukose. Das aus der Glukose gewonnene alpha-Glycerophosphat ist somit für die Wirkung des Insulins nicht notwendig. Dieselben Ergebnisse hatten auch Jungas et al. (100) und Mahler et al. (101), der den Schluß zog, daß im Fettgewebe eine direkt Lipolyse durch Hormone vorliege, die unabhängig vom Glukosestoffwechsel ist. Ferner konnten Butcher et al. eine senkende Wirkung des Insulins auf das zyklische 3'5' AMP feststellen (102). Die durch Theophyllin stimulierte Lipolyse war ebenfalls durch Insulin zu hemmen. Dabei konnte eine fünffach schwächere Wirkung von DCAMP auf die Lipolyse der menschlichen Fettzelle gegenüber der Rattenfettzelle festgestellt werden (103). In der isolierten Fettzelle fanden Hepp et al. (104) eine Hemmung der hormoninduzierten Lipolyse durch Insulin. Froesch schließlich hält es für wahrscheinlich, daß Insulin eine Lipase im Fettgewebe induziert, deren Aktivität in Anwesenheit von Insulin gehemmt bleibt (94). Über die Hemmung der adrenalininduzierten Lipolyse durch Insulin liegen widersprüchliche Befunde vor: Galton (105) fand keine signifikante Hemmung, während Burns (106) durch niedrige Dosen Insulin die Lipolyse in der menschlichen Fettzelle hemmen konnte.

- c) Bei dem Kollektiv der von uns untersuchten hyperthyreoten Patienten fanden wir Nüchternwerte der NFS, die über der Norm liegen. Allerdings waren die von uns gemessenen Spiegel nicht in dem Maße erhöht, wie in den meisten anderen Arbeiten. Auf eine erhöhte lipolytische Tätigkeit des Fettgewebes muß jedoch aus den um das dreifache über der Norm liegenden Glycerinnüchternspiegeln geschlossen werden. In

Übereinstimmung mit den meisten Autoren (30,72-76) fanden wir einen sehr steilen Abfall der NFS nach i.v. Glukosebelastung. Dieser Abfall war vor und nach Gaben von Propranolol identisch, woraus auf eine unveränderte Umsatzrate der NFS nach Propranolol geschlossen werden könnte (92). Der weitere Verlauf der NFS zeigte bis zur 85. Minute vor und nach Propranolol keine wesentliche Differenz. Der Wiederanstieg war nach Propranolol signifikant verlangsamt. Dieser Befund kann durch zwei Mechanismen gedeutet werden: Erstens durch eine Hemmung der Adrenalinwirkung am Betarezeptor durch Propranolol. Ein analoger Befund wurde von Abramson erhoben (53). Die zweite Ursache wäre eine mögliche Hemmung der Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark durch Propranolol, wie es Jaanus et al. bei der Katze nachgewiesen haben (107). Die Lipolyse, gemessen an der NFS, ist basal nicht durch Propranolol zu hemmen. Zu dem Zeitpunkt, da eine verstärkte Gegenregulation durch Katecholamine angenommen werden darf, sehen wir eine signifikante Hemmung des Wiederanstiegs der NFS.

Ein völlig anderes Bild ergibt sich jedoch, betrachtet man als Parameter für die Lipolyse nicht die NFS, sondern das freie Glycerin. Dabei zeigt sich in unserer Untersuchung eine nicht signifikante Hemmung der basalen Lipolyse. Der Abfall des freien Glycerins ist jedoch nach Propranolol stärker als davor. Die Differenz ist im Zeitraum zwischen der 35. bis 45. Minute schwach signifikant, von der 55. bis 125. Minute stark signifikant. Unter Propranolol sehen wir somit einen verstärkten antilipolytischen Effekt des Insulins. Obwohl Koschinski (10_) eine Glycerokinase im Fettgewebe hat nachweisen können, erscheint uns dennoch das Glycerin im Vergleich zu den NFS auf Grund seiner eingeschränkten Möglichkeiten, im Stoffwechsel weiterverwertet zu werden, als besserer Index der lipolytischen Aktivität des Fettgewebes. Wir gehen dabei konform mit Vaughan,

wonach die Glycerinfreisetzung aus dem Fettgewebe besser die Lipolyse anzeigt als dies die NFS tun. (109)

4. Zusammenhänge des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels

Die Versuche von Randle (110-112), mit denen er an Rattenherzen und Rattenzwerchfell die Existenz eines sogenannten Glukose-Fettsäure Zyklus nachgewiesen hat, der eine hemmende Wirkung erhöhter Fettsäureoxydation auf die Insulinwirkung beinhaltet, haben zu Versuchen geführt, ähnliches für den menschlichen Organismus in toto nachzuweisen. Dies ist vor allem deshalb von großer Bedeutung, weil verschiedene Krankheitsbilder, speziell der Diabetes mellitus, aber auch die Hyperthyreose, die hohe NFS im Serum aufweisen, zugleich mit einer Insulinunterempfindlichkeit einhergehen (22). Auch in dieser Untersuchung konnte eine Insulinunterempfindlichkeit bei der Hyperthyreose auf Grund der Berechnung eines Insulinempfindlichkeitskoeffizienten festgestellt werden. Diese Insulinunterempfindlichkeit bei hohen NFS hat viele Experimentatoren dazu gebracht, zahlreiche Versuche durchzuführen, die darauf abzielten, die Hypothese des Glukose-Fettsäure Zyklus in vivo zu bestätigen (113). Zu diesem Zwecke wurden die NFS im menschlichen Serum künstlich erhöht, ohne jedoch dabei einheitliche Ergebnisse zu erhalten.

Schalch und Kipnis (114) verdoppelten die normalen NFS durch intravasculäre Lipolyse mit Heparin nach einer Weizenkeimöl-Mahlzeit und fanden herabgesetzte Glukoseto-

leranzen ohne signifikante Erhöhung des Insulinspiegels. Verabreichung von Heparin allein führte zu keiner herabgesetzten Glukosetoleranz. Im Gegensatz dazu fanden Pelkonen et al. (115), die nach alimentärer Hypertriglyceridämie die NFS mit Heparin um das 5- 7fache erhöhten, keine Herabsetzung der Glukosetoleranz. Ballasse (116) konnte keinen Einfluß weder der durch Sahne, noch der durch Heparin erhöhten NFS auf die Glukosetoleranz finden. Wieder andere Untersucher fanden sogar eine verbesserte Glukosetoleranz nach Ingestion von Weizenkeimöl (117). Felber et al. (118), Thorell et al. (119) wiederum fanden herabgesetzte Glukosetoleranzen nach intravenöser Verabreichung einer Fettemulsion. Auch sind Versuche bekannt, bei denen durch eine kurzkettige Fettsäure (Oktanoat) die Insulinsekretion gesteigert wurde (120). Montague fand, daß erhöhte NFS zum Hyperinsulinismus mit Insulinunterempfindlichkeit führen (121). Diese Zusammenhänge haben Jenkins (122) veranlaßt anzunehmen, daß die Pathogenese des Diabetes mellitus möglicherweise auf eine Unterempfindlichkeit gegenüber Insulin mit gleichzeitiger Stimulation der Insulinsekretion und nachfolgender Verausgabung der Betazellen des Pankreas beruht. Bei der Hyperthyreose liegen ähnliche Verhältnisse vor: hohe NFS im Serum und eine Insulinunterempfindlichkeit. So erscheint es nicht verwunderlich, daß wir bei der Hyperthyreose k_G -Werte an der Grenze zum Diabetes zusammen mit erniedrigten Insulinempfindlichkeitskoeffizienten fanden. Durch eine Hemmung der Lipolyse hätte man somit eine verbesserte Glukosetoleranz erwarten müssen. Daß dies nicht eingetreten ist, mag zwei Ursachen haben. Erstens war nur eine geringe Senkung der NFS durch Propranolol möglich, trotz gehemmter Lipolyse, wie wir an den erniedrigten Glycerinwerten im Serum feststellen konnten, zum anderen lag eine geringfügige Hemmung der Insulinsekretion

unter Propranolol bei gleichem Ansprechen der Glukose-verschwinderate auf Insulin vor.

5. Zusammenhänge zwischen den Katecholaminen und den Schilddrüsenhormonen

Durch Blockade des adrenergen Systems kann sowohl eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs als auch eine allgemeine Verbesserung der Symptomatik bei der Hyperthyreose erzielt werden (123-125). Diese Beobachtung hat schon lange zu der Annahme geführt, daß bei der Hyperthyreose eine Überempfindlichkeit gegenüber den adrenergen Substanzen bestehe (126). D'Iorio fand eine Herabsetzung des O-Methyltransferasespiegels bei der Hyperthyreose und nahm deshalb einen reduzierten Katecholaminabbau an (127). Der Befund einer vermehrten Katecholaminausscheidung im Urin bei der Hyperthyreose (128) konnte nicht bestätigt werden (129-132).

In verschiedenen Untersuchungen wurde eine Herabsetzung der Monoaminoxidase bei Ratten, die mit Schilddrüsenhormonen gefüttert wurden, gefunden (133). Auch wurden in älteren Arbeiten während thyreotoxischen Krisen erhöhte Adrenalin Spiegel im Serum gemessen (134). Dennoch scheint es unwahrscheinlich, daß bei der Hyperthyreose tatsächlich erhöhte Adrenalin Spiegel vorliegen (135).

Das hat zu der Annahme einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit des adrenergen Rezeptors geführt (135-142). Galton fand in Versuchen mit Ratten, daß unter dem Einfluß von Adrenalin die Jod¹³¹ Konzentration im Urin nach Verabreichung von markiertem Jod¹³¹-Thyroxin zunahm (143.) Dies wurde als eine Verstärkung der Dejodierung des T₄ unter Adrenalin gedeutet. Durch diesen Vorgang wäre eine

mögliche Potenzierung der Schilddrüsenhormonwirkung durch die Katecholamine denkbar. In unserer Untersuchung existieren drei mögliche Ansatzpunkte, aus denen auf Grund einer adrenergen Stimulation auf eine erhöhte Katecholaminempfindlichkeit geschlossen werden könnte.

1. Die Stimulation der Glykogenolyse. 2. Die Stimulation der Insulinsekretion. 3. Die Stimulation der Lipolyse.

Der erste Punkt erfährt dadurch seine Einschränkung, daß die Glykogenolyse anscheinend einem Subtyp des Betarezeptors zuzuschreiben und durch betablockierende Substanzen nicht in vollem Ausmaß zu hemmen ist (144), der zweite dadurch, daß eine Stimulation der Insulinausschüttung durch eine Vielzahl von Faktoren, außer jenem des erhöhten betaadrenergen Antriebs möglich ist. Bleibt also im wesentlichen zur Beantwortung der Frage des erhöhten Katecholaminantriebs bei der Hyperthyreose die Hemmung der Lipolyse durch Propranolol, da die katecholamininduzierte Lipolyse ausschließlich über die Betarezeptoren abläuft. Die Rolle der Schilddrüsenhormone auf die Lipolyse wurde von Goodman und Bray (145) untersucht. Thyreoektomie verminderte den lipolytischen Effekt von Adrenalin im epididymalen Fettgewebe von Ratten, ohne ihn völlig auszuschalten. Es waren dreimal so hohe Konzentrationen an Adrenalin notwendig, um dieselbe lipolytische Antwort zu erhalten wie vor Thyreoektomie. Dagegen fanden andere Autoren (146-148) eine absolute Unansprechbarkeit des Fettgewebes auf Adrenalin in Abwesenheit von Schilddrüsenhormonen. Aus diesen Befunden, gesehen im Zusammenhang mit jenen von Galton (143) ergibt sich folgendes Problem: Modifizieren die Katecholamine eine eventuelle lipolytische Wirkung der Schilddrüsenhormone oder gilt das umgekehrte, daß der lipolytische Effekt der Katecholamine durch T_3 , T_4 gesteigert wird? Bray (149) fand eine lipolytische Wirkung geringer T_3 Mengen in vivo, ohne eine solche in

vitro am Fettgewebe nachweisen zu können. Hofmann und Krick (97) fanden allerdings eine deutliche lipolytische Wirkung an isolierten Fettzellen unter T_3 Einwirkung. Levey et al. (150) konnten eine stimulierende Wirkung auf die Adenylzyklase im Myokard der Schilddrüsenhormone in vitro nachweisen, sie fanden jedoch keine Veränderung der Empfindlichkeit der Myokardadenylzyklase im hyperthyreoten Zustand. Es zeigt sich, daß die Wechselwirkung der Katecholamine und der Schilddrüsenhormone nicht völlig geklärt werden konnte. Wir fanden eine signifikante Verstärkung der antilipolytischen Wirkung des Insulins nach i.v. Glukosebelastung durch Propranolol. Dabei können wir annehmen, daß wir die durch einen vermehrten Katecholaminantrieb bedingte Lipolyse hemmen konnten. Wir fanden keine signifikante Hemmung der Basislipolyse. Auch wurden trotz der verstärkenden Wirkung des Propranolols auf die Antilipolyse des Insulins keine Glycerinwerte erreicht, die im Normbereich lagen. Damit können wir abschließend sagen, daß auf Grund unserer Untersuchungen die verstärkte Lipolyse bei der Hyperthyreose nur zum Teil auf einen vermehrten betaadrenergen Antrieb zurückzuführen ist. Für die Therapie bedeutet dies, in Übereinstimmung mit Lydtin (151), daß der im Vordergrund stehende Effekt der Betarezeptorenblocker bei der Hyperthyreose die Beeinflussung der cardialen Situation ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 17 Patienten mit Hyperthyreose wurden vor und nach einwöchiger Behandlung mit Propranolol intravenöse Glukosebelastungen durchgeführt. Dabei wurde venöses Blut vor sowie nach 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 85, 105, 125 Minuten nach Glukosegabe gewonnen, und Serumglukose, nicht veresterte Fettsäuren, freies Glycerin und radioimmunologisch meßbares Insulin bestimmt.

Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Nach Propranololbehandlung nahm die Glukosetoleranz signifikant ab.
- 2) Die Insulinsekretion ging geringfügig zurück. Ein signifikanter Unterschied ergab sich für die 5. Minute nach der Glukoseinjektion.
- 3) Die Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren blieb unverändert.
- 4) Die Spiegel des freien Glycerins lagen nach der Behandlung signifikant unter jenen vor der Therapie.
- 5) Bei den drei Patienten des Kollektivs, die ein halbes Jahr nach Strumaresektion nachuntersucht werden konnten ergab sich, daß sie euthyreot waren, daß die Glukosetoleranz, die Insulinspiegel, die NFS-Spiegel, sowie das freie Glycerin im Normbereich lagen.
- 6) Obgleich eine Hemmung der Lipolyse durch Propranololbehandlung gelang, besserte sich die Glukosetoleranz nicht.
- 7) Betarezeptorenblocker scheinen keine Normalisierung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels zu bewirken.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AHLQUIST, P.R. A Study of Adrenotropic Receptors
Amer. J. Physiol. 153, 1948, 586
- 2) FURCHTGOTT, R.F. Receptor Mechanisms
Ann. Rev. Pharmacol. 4, 1964, 21
- 3) ROBINSON, G.A., BUTCHER, R.W., SUTHERLAND, E.W.
Adenylcyclase as an adrenergic
receptor.
Ann. New York Acad. of Scien.
139, 1967, 703
- 4) LYDTIN, H. Beta-Rezeptorenblocker
Erg. inn. Med. Bd.30, 1970, 38
- 5) GERSMEYER, F., SPITZBARTH, H. Betarezeptorenblockade
in klinischer Pharmakologie und
Therapie.
Med. Welt 18, 1967, 764
- 6) BREWSTER, W.R., ISAACS, J.P., OSGOOD, J.P., KING, T.C.
The Hemodynamic and Metabolic
Interrelationships in the Activity
of Epinephrine, Norepinephrine and
the Thyroid Hormons.
Circulation 13, 1956, 1
- 7) WILSON, W.R., THEILEN, E.O., HEYE, J.H., VALENCA, M.R.
Effects of Beta-Adrenergic Receptor
Blockade in Normal Subjects before,
during and after Trijodthyronine
induced Hypermetabolism.
I. clin. Invest. 45, 1966, 1159

- 8) BOLLINGER, A., GANDER, M., FORSTER, G.
Pulsfrequenz und Leistungsfähigkeit
vor und nach Betarezeptorenblockade
durch Propranolol.
Schweiz. Med. Wsch. 92, 1967, 128
- 9) FANTINI, F., BERNI, G., BRAT, A. Observation on the
Pathogenesis of the Cardiovascular
Manifestation of Hyperthyreodism.
Effects of Betareceptor Blocking
Drugs.
Studi Sassaesi 1/2, 1966, 194
- 10) GILBERT-DREYFUSS, G., DELSANT, G., SEBAOUN, G.,
SCHAIRON, G., BENEVENISTI, J. Utilisation des beta-
bloquants dans les thyreotoxicosis
et au cours du traitement des
insuffisances thyroïdiennes
Ann. Endocr. Paris 28, 1967, 686
- 11) HADDEN, D.R., MONTGOMERY, D.A.D., SHANKS, R.G., WEAVERS, G.A.
Propranolol and Iodine 131 in the
Management of Thyreotoxicosis
Lancet 1968/II, 852
- 12) HOWITT, G., ROWLANDS, D.J. Beta Sympathetic Blockade
in Hyperthyreodism
Lancet 1966/I, 628
- 13) ROBILLARD, M., KLOTZ, B., PERAULT, M. L'inhibition des
recepteurs beta-adrenerques dans le
traitement de la maladie Basedow
Press. med. 25, 1967, 75897

- 14) TURNER, P., GRANVILLE-GROSSMAN, K.G., SMART, I.V.
Effect of adrenergic Receptor
Blockade on the Tachycardia of
Thyrotoxicosis and Anxiety
Lancet 1965/II, 1316
- 15) VINIK, A.J., PIMSTORE, B.L., HOFFENBERG, R.
Sympathetic Nervous System
Blocking in Hyperthyreodism
J. clin. Endocr. 28, 1968, 725
- 16) WIENER, L., STOUT, B.D., COX, J.W. Influence of Beta
Sympathetic Blockade (Propranolol)
on the Hemodynamics of Hypertyre-
odism
Amer. J. med. 46, 1969, 227
- 17) HÖFER, R., KEMINGER, K., KRAUPP, O., SEIDEL, H.,
STEINBEREITNER, K. Zur prä- und postoperativen Be-
handlung schwerer Hyperthyreosen
mit Propranolol.
Wiener med. Wschr. 8, 1969, 89
- 18) LYDTIN, H. Die medikamentöse Blockade der
adrenergen Betarezeptoren.
Dtsch. med. Wschr. 92, 1967, 401
- 19) KRAUPP, O. Das pharmakodynamische Wirkungs-
spektrum der Betarezeptorenblocker
Wien. med. Wschr. 118, 1968, 696
- 20) DICHTL, K., BERGMANN, H. Betarezeptorenblocker zur
Operationsvorbereitung bei Hyper-
thyreose.
Wiener med. Wschr. 8, 1969, 476

- 21) DAWECE, H., OBERDISSE, K., REINWEIN, D., SCHILLING, W.
Insulinähnliche Aktivität und
Glukosetoleranz bei Hyperthyreose
und Myxödem
Diabetologia 1, 1965, 78
- 22) HALES, C.N., HYAMS, D.E. Plasma Concentrations of
Glucose, Nonesterified Fatty Acids
and Insulin during Oral Glucose
Tolerance Tests in Thyrotoxicosis
Lancet II, 1964, 69
- 23) KELLEN, J. Stoffwechselstörungen im Kohlen-
hydrathaushalt bei Thyreotoxikose.
2. Zur Frage der Insulinresistenz.
Z. ges. inn. Med. 11, 1956, 802
- 24) KELLEN, J. Über Störungen des Kohlenhydrat-
stoffwechsels bei erhöhter Tätigkeit
der Schilddrüse
Z. ges. inn. Med. 11, 1956, 368
- 25) WOEBER, K.A., AKRY, R. BRAVERMANN, L.E. Reversal by
Guanethidine of Abnormal Oral
Glucose Tolerance in Thyrotoxicosis.
Lancet I, 1966, 845
- 26) PFEIFER, E.F. Anerkannte diabetogene Hormone und
Zuckerkrankheit des Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1965, 855
- 27) BAUMGARTEN, F. Die Kombination von physiologischer
Belastung und Entlastung als diagnos-
tisches Prinzip
Z. klin. Med. 152, 1953, 174
- 28) DOAR, J.W.H., STAMP, T.C.B., WYNN, V., PATH, F.C.
Effects of Oral and Intravenous
Glukose Loading in Thyrotoxicosis.
Studies of Plasma Glucose, Free Fatty
Acid, Plasma Insulin and Blood
Pyruvate Levels.
Diabetes 18, 1969, 633

- 29) DIETERLE, P., BOTTERMANN, P., LANDGRAF, R., SCHWARZ, K.,
SCRIBA, P.C. Der Kohlenhydratstoffwechsel bei
Schilddrüsenfunktionsstörungen.
Med. Klin. 64 Jahrg. 11, 1969, 489
- 30) BACHMEIER, B. Enzymaktivitäten in Leberstanz-
zylindern von Patienten mit Schild-
drüsenüberfunktion.
Dissertation Universität München, 1970
- 31) ELRICK, H., HLAD, C.J., ARAI, Y. Influence of Thyroid
Function on Carbohydrate Metabolism
and a New Method for Assessing
Response to Insulin.
J. Clin. Endocr. 21, 1961, 387
- 32) SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C. Diagnostik und Therapie
der Schilddrüsenüberfunktion.
Med. Klin. 11, 1969, 469
- 33) BARKER, S.B., HUMPHREY, M.J., SOLEX, M.H. The Clinical
Determination of Protein Bound Jodine
J. Clin. Invest. 30, 1951, 55
- 34) HOFMANN, G.G. Vergleichende Untersuchungen über
klinische Methoden zur Erfassung
des latenten Diabetes mellitus unter
Berücksichtigung der Wirkung von
Corticosteroiden auf die intravenöse
Glukosebelastung.
Dissertation Universität München, 1965
- 35) FROESCH, E.R., RENOLD, A.E., Mc WILLIAMS, N.B.
Specific Enzymatic Determination
of Glucose in Blood and Urine Using
Glucose Oxidase
Diabetes 5, 1956, 1

- 36) FRANCKSON, J.R.M., OOMS, H.A., BELLANS, R., BASTENIE, P.A.
Physiologic Significance of the
Intravenous Glucose Tolerance Test.
Metabolism 11, 1962, 482
- 37) HALES, C.N., RANDLE, P.J. Immunoassay of Insulin
with Insulinantibody Precipitate.
Biochem. J. 88, 1963, 137
- 38) NADEAU, A., ZAHND, G.R. Coefficient of Efficiency
of Endogenous Circulating Insulin.
Diabetologia 5, 1969, 49
- 39) DUNCOMBE, W.G. The Colorimetric Micro-Determination
of Long-Chain Fatty Acids
Biochem. J. 88, 1963, 7
- 40) DIETERLE, P., WÜLFERT-HELDRIICH, C., HENNER, J.,
SCHWARZ, K. Erfahrungen mit einer kolorimetri-
schen Methode zur Bestimmung der
nicht veresterten Fettsäuren im Serum.
Z. klin. Chem. 5, 1968, 153
- 41) KREUTZ, F.H. Enzymatische Glycerinbestimmung
Klin. Wschr. 40, 1962, 362
- 42) DIETERLE, P. Praktische Bedeutung der Diabetes-
Vorstadien
Der Internist 12. Jg. 11, 1971, 463
- 43) AVOGARO, P., CREPALDI, G., TIENGO, A., ENZI, G.,
VIANELLO, A. Carbohydrate Metabolism and Plasma
Non-esterified Fatty Acids in
Hyperthyreodism and Thyrotoxicosis.
In: Thyroid Research, hsg. Cassano,
Andreoli, C.M. Academic Press, New
York, London 1965, 1079
- 44) BEASER, S.B. Clinical States with decreased
Glucose Tolerance
JAMA 199, 1967, 136

- 45) HOLDSWORTH, C.D., BESSER, G.M. Influence of Gastric Emptying-rate and of Insulin response on Oral Glucose Tolerance in Thyroid disease
Lancet 11, 1968, 700
- 46) LAMBERG, B.A. Glucose Metabolism in Thyroid Disease
In: Thyroid Research hsg. Cassano, Andreoli, C.M. Academic Press, New York, London, 1965, 1074
- 47) ANDREANI, P., MENZINGER, G., FALLUCA, F., ALBERTI, G., TAM BURANO, G., CASSANO, C. Insulin Levels in Thyrotoxicosis and Primary Myxoedema. Response to Intravenous Glucose and Glucagon.
Diabetologia 6, 1970, 1
- 48) MACHO, L. The influence of Endocrine Glands on Carbohydrate Metabolism, II. Glucose Tolerance and Clearance of Glucose in Healthy Subjects and in Patients with Hypo- and Hyperthyroidism.
Acta med. scand. 160, 1958, 485
- 49) MACKINTOSH, T.F. Propranolol and Hypoglycemia
Lancet I, 1967, 104
- 50) KOTLER, M.N., BERMAN, L., RUBENSTEIN, A.H. Hypoglycemia Precipitated by Propranolol
Lancet II, 1966, 1389
- 51) BROWN, I.H., RIGILLO, D.A. Effects of Sotalol and Propranolol on Insulin-induced Hypoglycemia in Rat
Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 127, 1968, 1158

- 52) BYER, S.O., FRIEDMAN, M. Insulin Hypoglycemia
Enhanced by Beta-Adrenergic
Blockade
Proc. Soc. exp. Biol.
Med. 122, 1966, 114
- 53) ABRAMSON, E.A., ARKY, R.A. Role of Beta-Adrenergic
Receptors to Insulin-induced
Hypoglycemia.
Diabetes 17, 1968, 141
- 54) BERK, I.L., HAGEN, J.F., BEYER, W.H. The Hypogly-
cemic Effect of Propranolol
in: Hormone and metabolic Research
Vol 2 Sept. 1970 Nr. 5 Stuttgart
- 55) BEWSHER, P.D. Propranolol, Blood Sugar, and
Exercise
Lancet I, 1967, 104
- 56) ALLISON, S.P., CHAMBERLAIN, M.J., MILLER, J.E.,
FERGUSON, R., GILLET, A.P., BEMAND, B.V., SAUNDERS, R.A.
Effects of Propranolol on Blood
Sugar, Insulin and Free Fatty Acids.
Diabetologia 5, 1969, 339
- 57) IRSIGLER, K., LUIG, A., MOSER, K. Einfluß von Beta-
rezeptorenblockern auf die Glukose-
utilisation
Wiener med. Wschr. 118 Jahrg.
47, 1968, 1010
- 58) BEWSHER, P.D., HILLMAN, C.C., ASHMORE, J. Studies on
the Inhibition of Insulin Action
in Vitro by Beta-Adrenergic Blocking
Agents.
Ann. New York Acad. of Scien.
139, 1967, 891

- 59) MALAISSE, W.J., MALAISSE-LAGAE, F., MAYHEW, D.A.
Possible Role for the Adenylcyclase System in Insulin Secretion.
J. Clin. Invest. 46, 1967, 1724
- 60) SUSSMAN, K.E., VAUGHAN, G.P. Insulin Release after ACTH, Glucagon, 3'5' Cyclic AMP in Perfused Isolated Rat Pancreas. Diabetes 16, 1967, 449
- 61) LEVINE, R.A. Stimulation of Plasma Insulin and Growth Hormone in Man by Cyclic 3'5' AMP
Am.Soc.for Clin. Invest. 183, 1968, 62
- 62) LUFT, R., CERASI, E., EFFENDIC, S. Role of Adrenergic Receptors in Glucose-Induced Insulin Secretion in Man
Lancet II, 1969, 301
- 63) BRESSLER, R., CORDON, M.V., BRENDDEL, K. Studies on the Role of Adenylcyclase in Insulin-Secretion.
Arch. Intern. Med. 123, 1969, 248
- 64) PORTE, D.Jr. Betaadrenergic Stimulation of Insulin Release in Man.
Diabetes 16, 1967, 150
- 65) PORTE, D. Sympathetic Regulation of Insulin Secretion.
Arch. Intern. Med. 123, 1969, 252
- 66) VANCE, J.E., BUCHANAN, K.P., O'HARA, D., WILLIAMS, R.H., PORTE, D. Insulin and Glucagon Responses in Subjects with Pheochromocytom. Effect of Alphaadrenergic Blockade.
J. Clin. Endocrin. 29, 1969, 911
- 67) SIREK, O.K., VIGAS, M., NIKI, A., SIREK, A. Betaadrenergic Stimulation and Insulin Release in Dogs Following HB 419.
Diabetologia 5, 1969, 207

- 68) DE DIVITIS, O., GALLO, B., JACOMO, A. Tolbutamid
and Propranolol.
Lancet I, 1968, 749
- 69) BUSE, M., JOHNSON, A., KUPERMINE, D., BUSE, J.
Effect of Alphaadrenergic Blockade
on Insulin Secretion in Man.
Metabolism 19, 1970, 219
- 70) HYAMS, D.E., HALES, C.N. Plasma Concentrations of
Glucose, Non-Esterified Fatty Acids
and Insulin during Oral Glucose-
Tolerance Tests in Thyrotoxicosis
Lancet II, 1964, 69
- 71) RICH, C., BIERMAN, E.L., SCHWARTZ, I.L. Plasma
Nonesterified Fatty Acid in Hyper-
thyroid States.
J. clin. Invest. 38, 1959, 275
- 72) EATON, R.P., STEINBERG, D., THOMPSON, R.H. Relationship
between Free Fatty Acid Turnover and
Total Body Oxygen Consumption in the
Euthyroid and Hyperthyroid States.
J. Clin. Invest. 44, 1965, 247
- 73) MARKS, B.H., KIEM, J., HILLS, A.G. Effects of Hyper-
thyroidism on Fasting Serum,
Nonesterified Fatty Acid Concentration
and on its Response to Glucose
Ingestion.
Metabolism 9, 1960, 1133
- 74) SANDHOFER, F., SAILER, S., BRAUNSTEINER, H.
Plasmalipide bei Störungen der Schild-
drüsenfunktion des Menschen.
Klin. Wschr. 44, 1966, 433
- 75) SANDHOFER, F., SAILER, S., BRAUNSTEINER, H.
Fettsäure- und Triglycerid-Umsatz
bei Schilddrüsenüberfunktion.
Klin. Wschr. 44, 1966, 1389

- 76) HYNIE, S., KRISHNA, G., BRODIE, B.B. Theophylline - a Tool for the Study of Thyroid and Sympathetic Systems in Hormone-Induced Lipolysis.
Fed. Proc. 24, 1965, 188
- 77) FAIN, J.N. Adrenergic Blockade of Hormone-Induced Lipolysis in Isolated Fat Cells.
Ann. New York Acad. of Scien. 139, 1967, 879
- 78) SVEDMYR, V., LUNDHOLM, L. The Influence of an Adrenergic Betareceptor Blocking Agent (MJ 1999) on one of the Metabolic Effects of Adrenalin in Man.
Life Scien. 6, 1967, 21
- 79) PILKINGTON, T.R., LOWE, D.D., FOSTER, R., ROBINSON, B.F., ANTONIS, A. Effect of Sympathomimetic Compounds with Betaadrenergic Effects on Plasma Free Fatty Acids in Man.
J. Lipid. Res. 7, 1966, 73
- 80) PILKINGTON, T.R., LOWE, R.B., ROBINSON, B.F., TITTERINGTON, E. Effect of Adrenergic Blockade on Glucose and Fatty-acid Mobilisation in Man.
Lancet II, 1962, 316
- 81) HARRISON, D.C., GRIFFIN, J.R. Metabolic and Circulatory Responses to Selective Adrenergic Stimulation and Blockade.
Circulation 34, 1966, 218
- 82) BJÖNTROP, P., OLISSEN, S., SCHRODE, G. The Effect of a Betaadrenergic Receptor Antagonist (H76/28) on Lipid Mobilisation.
Acta pharmacol. (KDH) 25, Suppl. II, 1967, 51

- 83) EGGSTEIN, M., KNODEL, W., KRÄMER, H., BAETZNER, P.
Substrat und Metabolitverschiebung
im Blut nach Adrenalin und Beta-
rezeptorenblockade.
Klin. Wschr. 18, 1967, 943
- 84) WESTERMANN, E., STOCK, K. Inhibitors of Lipolysis
Potency and Mode of Action of Alpha-
and Betaadrenolytics, Methoxamine
Derivatives, Prostaglandin E₁ and
Phenylisopropyl Adenosine.
In: Jeanrenau, B. und Hepp, D
Adipose Tissue. Stuttgart 1970, 47
- 85) RIZACK, M.A. Hormone-sensitive Lipolytic Activity
of Adipose Tissue.
In: Handbook of Physiology, Section 5:
Adipose Tissue. A.E. RENOLD and
G.F. CAHILL Jr. Ed.
The Williams u. Wilkins Company,
Baltimore, 1965, 309
- 86) RIZACK, M.A. An Epinephrine Sensitive Lipolytic
Activity in Adipose Tissue.
J. Biol. Chem. 236, 1961, 657
- 87) VAUGHAN, M., BERGER, J.E., STEINBERG, D. Hormone-sensitive
Lipase and Monoglycerid Lipase
Activities in Adipose Tissue.
J. Biol. Chem. 239, 1961, 401
- 88) VAUGHAN, M., STEINBERGER, D. Glyceride Biosynthesis,
Glyceride Breakdown and Glycogen
Breakdown in Adipose Tissue: Mecha-
nism and Regulation.
In: Handbook of Physiology.
A.E. RENOLD and G.F. CAHILL Jr. Ed.
Section 5: Adipose Tissue.
Amer. Physiol. Soc. 1965, 239

- 89) TURTLE, J.R., KIPNIS, P.M. An Adrenergic Receptor Mechanism for the Control of Cyclic 3'5' Adenosin Monophosphate Synthesis in Tissues. Biochem. Biophys. Res. Comm. 28, 1967, 797
- 90) LOVE, W.C., CLARK, L., ASHMORE, J. Lipolysis in Adipose Tissue. Effects of 3'4' Dichlorisoproterenol and related Compounds. J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 140, 1963, 287
- 91) SCHWANDT, P., HARTMANN, TH., KARL, H.J. Der Einfluß von Nikotinsäure und Propranolol auf die lipolytische Wirkung von Catecholamin und Peptidhormonen in vitro. Z. ges. exp. Med. 143, 1967, 79
- 92) PINTER, E.J., PATEE, C.J., PETERFY, G., CLEGHORN, J.N. Metabolic Effects of Autonomie Blockade Lancet II, 1967, 101
- 93) PINTER, E.J., PATEE, C.J. Effects of Betaadrenergic Blockade on Resting and Stimulated Fat Mobilisation. J. clin. Endocr. 27, 1967, 1441
- 94) FROESCH, E.R. The Physiology and Pharmacology of Adipose Tissue Lipolysis: Its Inhibition and Implications for the Treatment of Diabetes. Diabetologia 3, 1967, 475

- 95) SANDHOFER, F., SAILER, S., BOLZANO, K., BRAUNSTEINER, H.
Über die Wirkung eines Betarezeptorenblockers (Propranolol) auf die Umsatzrate der freien Fettsäuren und deren Einbaurrate in Plasmatriglyceride bei Hyperthyreose.
Schweiz. med. Wschr. 97, 1967, 1319
- 96) BRAY, G.A.
Studies of the Interactions of Thyroid Hormone and Catecholamines.
J. Clin. Invest. 43, 1964, 285
- 97) HOFMANN, G.G., KRICK, L., SOUVATZOGLOU, A., BOTTERMANN, P., SCHWARZ, K.
Der Einfluß des L-Trijodthyronins auf den Glukoseumsatz und die Lipolyse isolierter Fettzellen der Ratte.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1971, im Druck
- 98) ÖSTMANN, J., EFENDIC, S., KJELLBERG, J., ROSENQVIST, U.
Adrenergic Control of Lipolysis in Human Adipose Tissue in Fasting and Hyperthyroid States.
Clinical Investigation, Schweningen 1971
- 99) BUCHTER, R.W., SUTHERLAND, E.W. The Effects of the Catecholamines, Adrenergic Blocking Agents, Prostaglandin E₁, and Insulin on Cyclic AMP-Levels in the Rat Epididymal Fat in Vitro.
Ann. New York Acad. of Scien. 139, 1967, 849
- 100) JUNGAS, R.L., BALL, E.G. Studies on the Metabolism of Adipose Tissue. XII. The Effect of Insulin and Epinephrine on Free Fatty Acid and Glycerol Production in the Presence and Absence of Glucose.
Biochemistry 2, 1963, 383

- 101) MAHLER, R., STRAFFORD, W.S., TARRANT, M.E., ASHMORE, J.
The Effect of Insulin on Lipolysis.
Diabetes 13, 1964, 297
- 102) BUTCHER, R.W., SNEYD, J.G., PARK, C.R., SUTHERLAND, E.W.
Effect of Insulin on Adenosin 3'5'
Monophosphate in the Rat Epididymal Fat.
J. Biol. Chem. 241, 1966, 1652
- 103) MOSKOWITZ, J., FAIN, J.N. Hormonal Regulation of
Lipolysis and Phosphorylase
Activity in Human Fat Cells.
J. Clin. Invest. 48, 1969, 1802
- 104) HEPP, P., POFFENBERGER, P.L., ENSINCK, J.W., WILLIAMS, R.H.
Effects of Nonsuppressible Insulin
Like Activity and Insulin on
Glucose Oxidation and Lipolysis in
the Isolated Adipose Tissue Cell.
Metabolism 16, 1967, 393
- 105) GALTON, P.J., BRAY, G.A. Studies of Lipolysis in Human
Adipose Cell.
J. Clin. Invest. 46, 1967, 621
- 106) BURNS, T.W., LONGLEG, P. Observations on Lipolysis with
Isolated Adipose Tissue Cells.
J. Lab. Clin. Med. 72, 1968, 813
- 107) JAANUS, S.D., MIELE, E., RUBIN, R.R. The Analysis of the
Inhibitory Effects of Local
Anesthetic and Propranolol on
Adrenomedulla Secretion.
Brit. J. Pharmacol. 31, 1967, 319
- 108) KOSCHINSKI, TH., GRIES, F.A., HERBERG, L. Induktion der
Glycerokinase durch Insulin im Fett-
gewebe und Leber von BHobmäusen und
und Wistarratten.
European Association for Study of
Diabetes 7th Annual Meeting,
Southampton Abstract 104

- 109) VAUGHAN, M. The Mechanism of the Lipolytic Action of Catecholamines. Ann. New York Acad. of Scien. 139, 1967, 841
- 110) RANDLE, P.J. The Glucose Fatty-Acid Cycle: Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus. Lancet I, 1963, 785
- 111) RANDLE, P.J. Interactions of Metabolism and the Physiologic Role of Insulin. Rec.Progr.Hormone Res. 22, 1966, 1
- 112) RANDLE, P.J. Carbohydrate Metabolism and Lipid Storage and Breakdown in Diabetes. Diabetologia 2, 1966, 237
- 113) RUDERMAN, N.B., TOEWS, C.J., SHAFIR, E. Role of Free Fatty Acid in Glucose Homeostasis. Arch. Intern. Med. 123, 1969, 299
- 114) SCHALCH, W.S., KIPNIS, D.M. Abnormalities in Carbohydrate Tolerance Associated with Elevated Plasma Nonesterified Fatty Acids. J. Clin. Invest. 44, 1965, 2010
- 115) PELKONEN, R. Effect of Acute Elevation of Plasma Glycerol, Triglyceride and FFA Levels on Glucose Utilization and Plasma Insulin. Diabetes 17, 1968, 76
- 116) BALLASSE, E. Action de l'Heparine sur la lipacedemie et la vitesse d'assimilation glucidique du sujet normal. Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 11, 1969, 79

- 117) TANDIBHEDHYANGKUL, R., KASHIN, S.A., ITALLIE, T.B.
Effects of Ingestion of Long Chain
and Medium Chain Triglycerids on
Glucose Tolerance in Man.
Diabetes 16, 1967, 796
- 118) FELBER, J.P., VANOTTI, A. Effects of Fat Infusion
on Glucose Tolerance and Insulin
Plasma Levels.
Med. Ex. 10, 1964, 153
- 119) THORELL, J., PERSSON, B., STERKEY, . Effect of Fat
Infusion on Plasma Glucose and
Intravenous and Oral Glucose
Tolerance Test.
Diabetologia 2, 1966, 232
- 120) LINSCHER, W.G., SLONE, D., CHULMERS, T.C. Effects of
Octanoic Acid on Serum Levels of
Free Fatty Acids, Insulin and
Glucose in Patients with Cirrhosis
and in Healthy Volunteers.
Lancet I, 1967, 593
- 121) MONTAGUE, W., TAYLOR, K.W. Regulation of Insulin
Secretion by Short Chain Fatty
Acids.
Nature 2, 1968, 217
- 122) JENKINS, D.J.A. Modern Concepts of Free Fatty Acid
and Blood Glucose Homeostasis in
Diseases Involving Altered Lipoid
Metabolism.
Lancet II, 1967, 340
- 123) STOUT, B.D., WIESNER, L., COX, J.W. Combined Alpha and
Beta Sympathetic Blockade in Hyper-
thyroidism.
Ann. Intern. Med. 70, 1969, 963

- 124) LAUBINGER, G. Erfahrungen mit Guanethidin bei der Behandlung der Hyperthyreose. Med. Welt 1967, 1316
- 125) HEIM, T., HULL, D. The Effect of Propranolol in the Calorigenic Response in Brown Adipose Tissue of Newborn Rabbits to Catecholamines, Glucagon, Corticotropin and Cold Exposure. J. Physiol. 187, 1966, 271
- 126) BANSI, H. W. Krankheiten der Schilddrüse. In: Handbuch der Medizin VII/1 Göttingen-Heidelberg, 1955, 400
- 127) D'JORIO, A., LEDUC, J. The Influence of Thyroxine on the O-Methylation of Catecholes. Arch. Biochem. 87, 1960, 224
- 128) DILLER, W. F., KILPATRICK, J. Adrenaline in Hyperthyroidism and Insulin in Hypoglycemia. Brit. Med. J. 2, 1958, 823
- 129) KUSCHKE, H. J., WERNESE, H., BECKER, G. Über den Aktivitätszustand des sympathischen Nervensystems bei Thyreotoxikosen. Verhandl. Deut. Ges. Inn. Med. 66. Kongr. 43, 1960, 787
- 130) KUSCHKE, H. J. Sympatho-adrenal Activity in Thyrotoxicosis. Brit. Med. J. 1, 1960, 1656
- 131) LEAK, D. Adrenergic Blockade in Thyrotoxicosis. Acta Endocrin. 43, 1963, 131
- 132) LEVINE, R. J., OATES, J. A., VENDSAHN, A. Studies on the Metabolism of Aromatic Amines in Relation to Altered Thyroid Function. J. Clin. Endocrin. Metabol. 22, 1962, 1242

- 133) ZILE,N.H., LARDY,H.A. Monoamineoxydase Activity
in Livers of Thyroid-fed Rats.
Arch. Biochem. 82, 1959, 411
- 134) MADDUCK,W.G., COLLIER,F., PEDERSEN,S. Thyroid
Crisis: Its Relation to Liver
Function and Adrenalin.
Trans. Am. Assoc. Study of Goitre
1936, 61
- 135) HARRISON,T.S. Adrenal Medullary and Thyroid
Relationships.
Physiol. Rev. 44, 1964, 161
- 136) OBERDISSE,K., KLEIN,E. Krankheiten der Schilddrüse.
Stuttgart 1967 G. Thieme Verlag
- 137) BRAY,G.A. Studies of the Sensitivity of
Catecholamines After Thyroidectomy.
Endocrinology 79, 1966, 554
- 138) ZIMON,R.P., FLOCK,E.V., TYLE,G.M., SHEPS,S.G., OWEN,C.A.
Effect of Thyroid Hormones on
Metabolism of D,L-norepinephrine
by isolated Rat Liver.
Endocrinology 80, 1967, 808
- 139) STRUBELT,O. Die kalorogene Wirkung körpereigener
Katecholamine und ihre Beziehung zur
Schilddrüsenfunktion.
Fortschr. Med. 86, 1968, 1012
- 140) ROSENFELD,P., ROSENBERG,N.J. Effect of Altered Thyroid
Status upon Epinephrine induced
Lipolysis in Vitro.
Proc.Soc.Exp.Biol. 118, 1965, 221
- 141) WALDSTEIN,S.S. Thyroid-Catecholamine Interrelations.
Ann. Rev. Med. 17, 1966, 123

- 142) SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C. Endokrinologie für die Praxis; Teil I.
J.F. Lehmanns Verlag München, 1969
- 143) GALTON, V.A. Thyroid Hormone-Catecholamine Interrelationships.
Endocrinology 77, 1963, 278
- 144) ELLIS, S., KENNEDY, B.L., EUSEBI, A.J., VINCENT, N.H. Autonomic Control of Metabolism.
Ann. New York Acad. Scien. 139, 1967, 826
- 145) GOODMAN, H.M., BRAY, G.A. Role of Thyroid Hormones in Lipolysis.
Am. J. Physiol. 210, 1966, 1053
- 146) DELONS, A.F., SCHWARTZ, J.L. Dependence of the Lipolytic Action of Epinephrine in Vitro upon Thyroid Hormone.
J. Lipid. Res. 2, 1961, 86
- 147) DEYKIN, D., VAUGHAN, N. Release of Free Fatty Acid by Adipose Tissue from Rats Treated with Triiodothyronine or Propylthiouracil.
J. Lipid. Res. 4, 1963, 200
- 148) FELT, V., SCHOVANCEE, P., BENES, P., PLZAK, F., VRBENSKY, V. The Effect of Thyroid State, Adrenaline and Glucose on the Release of Free Fatty Acids from Adipose Tissue.
Experimentia 18, 1962, 379
- 149) BRAY, G.A., GODDMAN, H.M. Studies on the Early Effects of thyroid Hormones.
Endocrinology 76, 1965, 323
- 150) LEVEY, G.S., SKELTON, C.C., EPSTEIN, S.E. Influence of Hyperthyroidism on the Effect of Norepinephrine on Myocardial Adenylcyclase and Contractile State.
Endocrinology 85, 1969, 1004

151) LYDTIN, H.

Betarezeptorenblocker und
Anaesthesie.

Med. Welt 20, 1969, 1889

LEBENS LAUF

Am 24. Februar 1946 wurde ich in Nagold als Sohn des Arztes Dr. med. Zilker und seiner Ehefrau Dr. med. Renate Zilker, geborene Beck, geboren. Nach dem Besuch der Grundschule in Nagold und Ravensburg trat ich 1956 in das Humanistische Gymnasium in Ravensburg ein, wo ich 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1965 begann ich an der Universität München das Medizinstudium. Im Oktober 1966 bestand ich die naturwissenschaftliche, im April 1968 die ärztliche Vorprüfung. Im Sommer 1971 legte ich an der Universität München die ärztliche Prüfung ab. Von September 1971 bis Januar 1972 war ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München in Ausbildung.

